

**Untersuchungen zu Veränderungen der Herzratenvariabilität und  
Atemregulation bei schwer depressiven Patienten**

**Dissertation**

**Zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr.med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Anna Kliem

geboren am 25.08.1985 in Bad Langensalza

### **Gutachter**

1. Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. PD Dr. Stefan Smesny, Jena
3. Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 17.10.2017

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Antidepressivum/Antidepressiva
Ag/AgCl-Elektrode	Silber/Silberchlorid-Elektrode
ANOVA	Univariate Analyse
ANS	Autonomes Nervensystem
ANS-Score	<i>Autonomic Nervous System-Score</i>
ApEn	<i>Approximative entropy</i> , approximative Entropie
ApEn <sub>Atmung</sub>	Approximative Entropie der Atmung
ApEn <sub>RR</sub>	Approximative Entropie der Herzfrequenz
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CrossApEn	<i>Cross-approximative entropy</i>
CVLM	Kaudale ventrolaterale Medulla
DRG	Dorsale respiratorische Gruppe
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4. Version</i>
EGG	Elektrogastrografie
EKG	Elektrokardiografie
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HAMD	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HF	<i>High frequency</i>
HRV	Herzratenvariabilität
ICD-10	<i>International Classification of Disease, 10. Version</i>
KHK	Koronare Herzerkrankung
LF	<i>Low frequency</i>
LF/HF-Ratio	Quotient aus niedriger und hoher Frequenz
MANOVA	Multivariate Analyse
MRT	Magnetresonanztomografie
NA	Nucleus ambiguus

## Abkürzungsverzeichnis

NTS	Nucleus tractus solitarius
PAG	Periaquäduktales Grau
PBC	Prä-Bötzinger-Komplex
PET	Positronen-Emissionen-Tomografie
PFC	Präfrontaler Kortex
PRG	Pontine respiratorische Gruppe
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
RM	Rückenmark
RMSSD	<i>Root mean squared of successive differences</i>
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
RVLM	Rostrale ventrolaterale Medulla
RVMM	Rostrale ventromediale Medulla
SA-Knoten	Sinuatraler Knoten
SDANN	<i>Standard deviation of the averages of NN-intervals</i>
SDNN	<i>Standard deviation of NN-intervals</i>
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
$t_e$	Expirationszeit
$t_i$	Inspirationszeit
$t_i / t_e$	Inspirationszeit/Expirationszeit
$T_{tot}$	Dauer eines Atemzyklus
TZA	Trizyklische Antidepressiva
ULF	<i>Ultra low frequency</i>
VC	Variationskoeffizient
VLF	<i>Very low frequency</i>
VLM	Ventrolaterale Medulla
VMM	Ventromediale Medulla
VNS	Vagusnervstimulation
VRG	Ventrale respiratorische Gruppe
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Einleitung zum Thema</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Die Depression</b>	<b>7</b>
1.2.1 Terminologie und Klassifikation	7
1.2.2 Deskriptive Epidemiologie	8
1.2.3 Äthiopathogenese	11
1.2.4 Symptomatologie und Diagnosestellung	14
1.2.5 Therapie, Verlauf und Prognose	17
<b>1.3 Das autonome Nervensystem</b>	<b>21</b>
1.3.1 Anatomische und funktionelle Grundlagen	21
1.3.2 Zentrale Kontrolle des autonomen Nervensystems	24
<b>1.4 Das kardiale autonome System</b>	<b>29</b>
1.4.1 Spezielle Erregungsleitung durch autorhythmische Zellen	29
1.4.2 Periphere und zentrale Kontrolle der Herzfunktion	29
1.4.3 Die Komorbidität depressiver und kardiovaskulärer Erkrankungen	31
<b>1.5 Das respiratorische System</b>	<b>35</b>
1.5.1 Phasen der Atmung	35
1.5.2 Periphere und zentrale Kontrolle der Atmung	35
1.5.3 Die Komorbidität depressiver und respiratorischer Erkrankungen	38
<b>2 Ziele der Arbeit</b>	<b>41</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>42</b>
<b>3.1 Probandenkollektiv</b>	<b>42</b>
3.1.1 Patientengruppe	43
3.1.2 Kontrollgruppe	43
3.1.3 Ausschlusskriterien	43
<b>3.2 Versuchsaufbau und -durchführung</b>	<b>44</b>
3.2.1 Versuchsplan	44
3.2.2 Versuchsdurchführung	44
<b>3.3 Untersuchungsgeräte und -materialien</b>	<b>45</b>
3.3.1 Untersuchungen mit dem FAN-System	45

## Inhaltsverzeichnis

3.3.2	Fragebögen	45
<b>3.4</b>	<b>Beschreibung der Analysemethoden</b>	<b>48</b>
3.4.1	Analyse der Herzratenvariabilität	49
3.4.2	Respiratorische Parameter	53
3.4.3	Nicht lineare Datenberechnung –ApEn und crossApEn	54
<b>3.5</b>	<b>Statistik</b>	<b>57</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>Parameter der HRV</b>	<b>58</b>
4.1.1	Herzfrequenz	58
4.1.2	Frequenzanalyse der HRV	58
4.1.3	Zeitanalyse der HRV	60
<b>4.2</b>	<b>Atemparameter</b>	<b>61</b>
4.2.1	Atemfrequenz	61
4.2.2	Atemzyklus	62
<b>4.3</b>	<b>Respiratorische Sinusarrhythmie</b>	<b>63</b>
<b>4.4</b>	<b>Approximative Entropie</b>	<b>65</b>
<b>4.5</b>	<b>Korrelation der autonomen Parameter und der Psychopathologie</b>	<b>66</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>67</b>
<b>5.1</b>	<b>Veränderungen der HRV</b>	<b>67</b>
<b>5.2</b>	<b>Veränderungen der respiratorischen Sinusarrhythmie und Atmung</b>	<b>71</b>
<b>5.3</b>	<b>Veränderungen der ApEn und crossApEn</b>	<b>75</b>
<b>5.4</b>	<b>Assoziation der Veränderungen mit der Psychopathologie</b>	<b>79</b>
<b>5.5</b>	<b>Limitationen und Ausblick</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>97</b>
	Abbildungsverzeichnis	97
	Tabellenverzeichnis	98
	Erhebungsmaterialien	99
	Danksagung	104
	Ehrenwörtliche Erklärung	105

### **Zusammenfassung**

Die Depression ist eine der häufigsten und in ihrer Schwere oft unterschätzte Erkrankung der Gegenwart. Sie geht mit einem 2- bis 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko gegenüber der gesunden Bevölkerung einher. Dies ist unter anderem durch erhöhte Inzidenz, Schwere und Outcome kardialer Erkrankungen bedingt. Aufgrund der bisherigen Studienlage wird unter anderem für die erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems (ANS) angenommen, die sich in einer Verminderung einer parasympathischen Modulation widerspiegelt.

Zur Beurteilung der autonomen Balance eignet sich die Analyse der Herzratenvariabilität (HRV), die das Ausmaß der Herzratenfluktuationen beschreibt, die sowohl einem parasympathischen als auch sympathischen Einfluss auf die Schrittmacherzellen des Herzens unterliegen. Sie wird durch verschiedene intrinsische Faktoren wie die Atmung beeinflusst.

In der vorliegenden Studie wurden simultan über das FAN-Gerät (*Fan Study*<sup>®</sup> System, Schwarzer, Deutschland) ein Elektrokardiogramm (EKG) und über einen Pneumographen Atembewegungen detektiert. In die Studie wurden 18 unmedizierte Patienten mit einer schweren Depression und eine in Anzahl, Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Durchführung der Messung erfolgte in den Morgenstunden im Nüchternzustand. Vor der 20-minütigen Messung wurden die Depressionsskalen, das *Beck Depression Inventory* (BDI) und die *Hamilton Depression Scale* (HAMD), sowie der Fragebogen zum autonomen System, der *Autonomic Nervous Symptome-Score* (ANS-Score), erhoben.

Ziel dieser Studie war es, unter der Anwendung linearer Messverfahren, wie der Frequenz- und Zeitanalyse der Herzratenvariabilität sowie der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA), Aussagen über die autonome Regulationsstörung hinsichtlich einer veränderten kardio-vagalen Modulation zu ermöglichen. Die Erhebung respiratorischer Parameter (Atemfrequenz, Inspirationszeit, Expirationszeit, I:E-Ratio) sollte zudem einen tieferen Einblick in die Veränderungen der Atmung gewährleisten.

Daraufhin wurde unter dem Einsatz nicht linearer Dynamiken wie des Komplexitätsmaßes der approximativen Entropie (ApEn) die Regularität beider Systeme (Herz, Atmung) beurteilt. Darüber hinaus stand die in unserer Studie angewendete crossApEn (*cross-approximative entropy*) im Fokus der Betrachtungen, um erstmals eine Veränderung der kardio-respiratorischen Kopplung an einem unmedizierten, schwer depressiven Patientenkollektiv zu untersuchen.

## Einleitung

Die Untersuchungen der HRV und RSA zeigten für die depressiven Patienten eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz und des Quotienten aus der niedrigen und der hohen Frequenz (LF/HF-Ratio) sowie eine Erniedrigung der RSA. Dies deutet auf eine sympathovagale Dysbalance im Sinne eines verminderten vagalen Einflusses hin. Weitere Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne stellten sich weitestgehend unverändert dar. Auch die Atemparameter zeigten keine signifikanten Differenzen. Die Analyse der ApEn der Herzfrequenz zeigte sich auf Seiten der Patienten mit einer schweren Depression im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt, was auf eine verminderte Komplexität der Herzfrequenz hindeutet. Hingegen konnte kein Unterschied der ApEn der Atemfrequenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ebenso zeigte sich für die Berechnung der crossApEn, der Interaktion von Herzfrequenz und Atmung, kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Des Weiteren untersuchten wir die Korrelationen hinsichtlich der Symptome des Fragebogens des ANS und der Gesamtscores der Depressionsskalen mit den Parametern der HRV, RSA, Atmung, ApEn und crossApEn, woraufhin keine signifikanten Interaktionen zwischen der Symptomatologie und Schwere der depressiven Patienten und den untersuchten Parametern ersichtlich wurden.

Unsere Studienergebnisse deuten in Übereinstimmung bisheriger Untersuchungen auf eine kardiale autonome Dysregulation im Rahmen der schweren depressiven Erkrankung hin, basierend auf einem verminderten vagalen Einfluss. Entgegen unserer Annahme zeigten sich die Atemparameter und die kardio-respiratorische Kopplung im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe nicht signifikant verändert, so dass für unsere unmedizierten, schwer depressiven Patienten die Generierung der Atmung als unbeeinflusst von einer vagalen Modulation interpretiert werden kann. Darüber hinaus zeigte sich keine Assoziation der autonomen Dysbalance mit spezifischen somatischen Symptomen oder der Schwere der Depression.

Untersuchungen der letzten Jahre weisen jedoch auf die Bedeutung der Heterogenität der Depression hin. Die Depression ist unter anderem charakterisiert durch eine Vielzahl individuell verschiedener, interagierender, psychischer sowie somatischer Symptome, die je nach Ausprägung mit einer Modulation des autonomen Nervensystems vergesellschaftet sein können und im Fokus zukünftiger Studien stehen sollten. Neben der Anwendung differenzierter Messmethoden zur Detektion der Atemfunktionen könnten Subgruppen und Symptom assoziierte Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv einen weiteren Aufschluss über mögliche Veränderungen der Atmung und der kardio-respiratorischen Kopplung in der Depression geben.



# 1 Einleitung

## 1.1 Einleitung zum Thema

Laut einem Studienupdate der durch die WHO durchgeführten Studie *Global Burden of Disease Study* liegt die unipolare Depression auf Platz drei der *Top Ten* der globalen Krankheitslast und auf Platz eins in Ländern mit einem mittleren und hohen Einkommen (WHO 2008). Die Depression kann in jedem Lebensalter auftreten, besitzt eine internationale Lebenszeitprävalenz von 16 bis 20% und geht mit einer 2- bis 3-fach erhöhten Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung einher (Kessler 2003, Ebmeier et al. 2006). Die gesteigerte Mortalität erklärt sich neben einem mit der Depression zusammenhängenden hohen Leidensdruck, der sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in einer 30 mal höher liegenden Suizidrate widerspiegelt (Harris und Barraclough 1997), durch die in den letzten Jahrzehnten nachgewiesene gesteigerte Komorbidität somatischer Erkrankungen, insbesondere der kardiovaskulären Erkrankung (Ormel et al. 1999, Penninx et al. 2001, Keyes 2005, Van der Kooy et al. 2007, Carney und Freedland 2009). Das Auftreten einer depressiven Episode erhöht nicht nur nach einem stattgehabten Myokardinfarkt die Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie 8-fach das Risiko eines Reinfarktes (De Guevara et al. 2004, Dickens et al. 2008), sondern kann selbst bei einem primär Herzgesunden zu einer erhöhten Inzidenz und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen führen (Penninx et al. 2001, Zellweger et al. 2004, Carney und Freedland 2008).

Die Beziehung zwischen der Depression und kardiovaskulärer Erkrankungen ist sehr komplex, wechselseitig und multifaktoriell bedingt (Frasure-Smith und Lespérance 2010). Sie basiert auf biologischen Dysregulationen sowie emotionalen, motivationalen, kognitiven und interaktiven Ebenen. In den letzten Jahrzehnten erlangte die Annahme einer Dysregulation des ANS zunehmend an Bedeutung, die charakterisiert sei durch eine erhöhte sympathische und/oder verminderte parasympathische Aktivität (Guinjoan et al. 1995).

Viele Symptome der depressiven Störungen deuten auf eine autonome Regulationsstörung hin (Davidson und Turnbull 1986). Für eine verminderte parasympathische Aktivität spricht beispielsweise die Mundtrockenheit, währenddessen ein vermehrtes Schwitzen sowie auftretende Diarrhöen von einer gesteigerten Sympathikusaktivität zeugen (Davidson und Turnbull 1986, Guinjoan et al. 1995). Untermuert wird die enge Beziehung zwischen der depressiven Erkrankung und des zentralen sowie peripheren Nervensystems durch den Einsatz eines seit 2005 anerkannte Therapieansatzes – der elektrischen Vagusnervstimulation (Rush et al. 2002, Nemeroff et al. 2006). Durch die Stimulierung des im Halsbereich

liegenden linken Vagusnervs werden elektrische Signale über das Mittelhirn zum limbischen System und zu kortikalen Arealen gesendet, wodurch ein wesentlicher therapeutischer Einfluss auf die Versorgung und den Metabolismus verschiedener Hirnregionen erzielt wird, die mit der Stimmungsregulation und den affektiven Störungen in Verbindung stehen (Nemeroff et al. 2006).

Erst durch die Analyse der HRV, die Frequenz- und Zeitanalysen umfasst (Malik 1996), konnte eine veränderte, autonome, neurokardiale Regulation im Rahmen der depressiven Erkrankung (Rechlin et al. 1994b, Guinjoan et al. 1995, Udupa et al. 2007) neben weiteren psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Schizophrenie gezeigt werden (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007b). Diese ist unter anderem verantwortlich für das erhöhte Risiko eines Myokardinfarktes, ventrikulärer Arrhythmien, Kammerflimmern und des plötzlichen Herztodes (Carney et al. 2005, Carney und Freedland 2009). Die Fluktuationen der Herzfrequenz sind Ausdruck eines dynamisch-adaptiven, kardiovaskulären Systems und reflektieren das Zusammenspiel des sympathischen und parasympathischen Nervensystems (Novak et al. 1997). Die Verminderung der HRV deutet auf ein sympatho-vagales Ungleichgewicht mit einem dominierenden Sympathikus und eine Erhöhung dieser auf einen vorwiegend parasympathischen Einfluss hin (Goldberger und Ng 2010). Für die Depression wird eine Wirkung auf alle Parameter der HRV beschrieben (Agelink et al. 2002).

Neben der Analyse der HRV wurden der Untersuchung der QT-Variabilität und des QTvi (*QT variability index*) als Ausdruck einer gestörten Erregungsrückbildung am Herzen eine wesentliche Rolle zugesprochen (Yeragani et al. 2000, Baumert et al. 2008, Koschke et al. 2009). Eine Erhöhung dieser Variablen spricht für eine sympathische Modulation (Yeragani et al. 2000). Darüber hinaus konnte eine autonome Dysregulation durch die Untersuchung anderer Organsysteme mittels Elektrogastrografie (Ruhland et al. 2008) oder der Messung des Pupillenreflexes (Bär et al. 2004) gezeigt werden.

Ob und in welchem Ausmaß die kardio-vagale Kontrolle in der Depression einer Modulation unterliegt und inwieweit diese mit einer verminderten Lebenserwartung vergesellschaftet ist, wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert (Rottenberg 2007). Einerseits wurde eine verminderte kardio-vagale Kontrolle im Rahmen der schweren Depression beschrieben (Rechlin et al. 1994b, Guinjoan et al. 1995), wohingegen andererseits keine sympatho-vagale Dysregulation festgestellt wurde (Yeragani et al. 1991, Moser et al. 1998, Bär et al. 2004). Eine weitere Möglichkeit der Verifizierung der kardio-vagalen Modulation stellt die RSA dar. Die RSA ist bedeutend für die Erfassung atemassoziiierter Herzfrequenzschwankungen, die vor allem einem parasympathischen Einfluss, einer wechselnden Aktivität des Nervus vagus

auf den Sinusknoten des Herzens, unterliegen (Taylor et al. 2001). Somit hat die zentrale Atmung einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität vieler autonomer Neurone (Feldman und McCrimmon 2008). Demzufolge war es für uns von Interesse die Modulation der Atmung im Rahmen der Depression zu untersuchen. Im Zusammenhang mit der Depression wird oft von einer dyspnoeischen Atmung gesprochen (Martinez-Moragon et al. 2003, Neuman et al. 2006), die durch eine erhöhte (Härter 2010) oder erniedrigte Atemfrequenz (Greenberg und Kradin 2002) geprägt sein kann. Eine Erhöhung der Atemfrequenz sei jedoch überwiegend mit einer bestehenden komorbiden Angsterkrankung oder mit einer Angstsymptomatik im Rahmen der Depression verbunden (Tulen et al. 1996, Greenberg und Kradin 2002).

Die Anwendung klassischer linearer HRV-Analysemethoden zur RR-Intervall-Prozessierung ermöglicht jedoch nicht die Detektion wichtiger Gruppeneffekte (Voss et al. 2006), da die Regulation der Herzfrequenz ein komplexes System aus verschiedenen Komponenten der intrinsischen Systemdynamik und ein nicht lineares Zusammenspiel verschiedener physiologischer Kontrollschleifen darstellt (Voss et al. 2009). In den letzten Jahren stand somit die Konzeptionierung neuer Messsysteme, Informationstheorien und der Einsatz nicht linearer Dynamiken im Vordergrund, denen eine höhere Sensitivität für die Erfassung des Patientenrisikos und Vorhersagekraft der Mortalität für verschiedene kardiale Erkrankungen zugeschrieben wird (Voss et al. 1996, Huikuri et al. 2000, Voss et al. 2009). Hierzu zählen die fraktale Dimension (Kobayashi und Musha 1982, Ivanov et al. 1999), die symbolische Dynamik (Voss et al. 1996) sowie entropiebasierte Messverfahren wie die Multiskalen-Entropie-Analyse (Costa et al. 2002), die Entropiekodierung (Baumert et al. 2004) und die in der folgenden dargestellten Studie angewandte approximative Entropie (Pincus 1991). Sie haben den Nachweis autonomer Dysfunktionen im Rahmen der Depression (Bär et al. 2004, Boettger et al. 2008, Voss et al. 2008) als auch anderer psychiatrischen Erkrankungen (Bär et al. 2006b, Bär et al. 2007a, Bär et al. 2010c) erheblich verbessert. Nach dem heutigen Wissensstand wird im Zuge der differenzierteren Untersuchungen von einer sympatho-vagalen Dysbalance hinsichtlich einer verminderten vagalen Kontrolle ausgegangen (Boettger et al. 2008, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010).

In unserer Studie entschieden wir uns für die Anwendung des Komplexitätsmaßes der approximativen Entropie. Die ApEn ermöglicht den Vergleich von Messwertmustern in Zeitserien, wobei wiederkehrende Muster für eine hohe Regularität und geringe Komplexität stehen, was kleinere ApEn-Werte zur Folge hat (Pincus 1991, Pincus 2006). Da der Einsatz multivariater Ansätze durch die Kombination linearer und nicht linearer Analysen der HRV

## Einleitung

mit anderen Biosignalen wie der Atmung als vorteilhaft hinsichtlich möglicher Rückschlüsse auf zugrunde liegende Regulationssysteme (Baumert et al. 2004, Guzzetti et al. 2005, Voss et al. 2006) beschrieben wird, sollte im Rahmen unserer Berechnungen der ApEn neben der Komplexität der Herzfrequenz die Regularität der Atmung beurteilt werden.

Die Detektion der Herzfrequenz und Atmung ermöglicht darüber hinaus die Berechnung der crossApEn, einer Modifikation der ApEn, die zwei verschiedene Variablen (hier RR-Abstand und Atmung) einer Gesamtheit miteinander vergleicht und eine aussagekräftigere Beurteilung von Interaktionen, Kopplungen und Synchronisationen für die kardiovaskuläre Regulation gewährt (Voss et al. 2009). Dies ist vor dem Hintergrund der in den letzten Jahrzehnten untersuchten Modulation der Aktivitätszustände und der Morphologie verschiedener Hirnareale in der Depression von besonderem Interesse. Hierzu zählen unter anderem der zentrale Kern der Amygdala bzw. das limbische und paralimbische System, die nicht nur für die emotionale, sondern auch für die kardiale und respiratorische Regulation eine Rolle spielen können (Hadziefendic und Haxhiu 1999, Duman und Monteggia 2006, Homma und Masaoka 2008). Eine Verminderung der kardio-respiratorischen Kopplung wurde bereits mittels der Anwendung der crossApEn unter einem Alkoholmissbrauch, bei einer Panikstörung oder akuten Schizophrenie gezeigt (Caldirola et al. 2004, Bär et al. 2008, Peupelmann et al. 2009a). Darüber hinaus zeigte sich eine verminderte kardio-respiratorische Kopplung bei depressiven Patienten unter einer antidepressiven Therapie mit Nortriptylin (Bär et al. 2010a). In Folge dessen besteht die Annahme, dass die kardio-respiratorische Kopplung als Konsequenz einer reduzierten vagalen Kontrolle auch im Rahmen der schweren Depression vermindert ist. Dies sollte durch die Berechnung der crossApEn bei unmedizierten, schwer depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden, die in diesem Kontext bisher keine Anwendung fand.

## 1.2 Die Depression

### 1.2.1 Terminologie und Klassifikation

Der Begriff der Depression leitet sich von dem Wort „depremere“ ab, die lateinische Bezeichnung für nieder- oder herunterdrückend. Die Grundlagen für die heutige Kategorisierung der affektiven Störungen legte im Wesentlichen der Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926). Ende des 19. Jahrhunderts definierte er den Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ (Kraepelin 1899). Diesem Terminus ordnete er die Arten der Melancholie, einem bis zu diesem Zeitpunkt populären Begriff für Gemütszustände wie der Niedergeschlagenheit und Traurigkeit, als depressive Zustände zu und fasste diesen mit dem zuvor davon abzugrenzenden Begriff der Manie zusammen. Kraepelin separierte somit die affektiven Störungen von den Psychosen des schizophrenen Formenkreises und schuf ein diagnostisch-nosologisches Klassifikationsschema (Kraepelin 1910, 1913). Die Bezeichnung der Depression hat seither die Rolle eines symptomorientierten Oberbegriffes (Möller et al. 2011). Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Einheitlichkeit der manisch-depressiven Psychosen widerlegt und die inzwischen etablierte Klassifikation in unipolare (periodisch-phasische) und bipolare (zyklische) Verläufe affektiver Störungen insistiert (Perris 1966, Angst 1966). Diese Erkenntnisse bildeten unter anderem die Grundlage der heute anerkannten Diagnoseklassifikationssysteme (Abb.1.1).

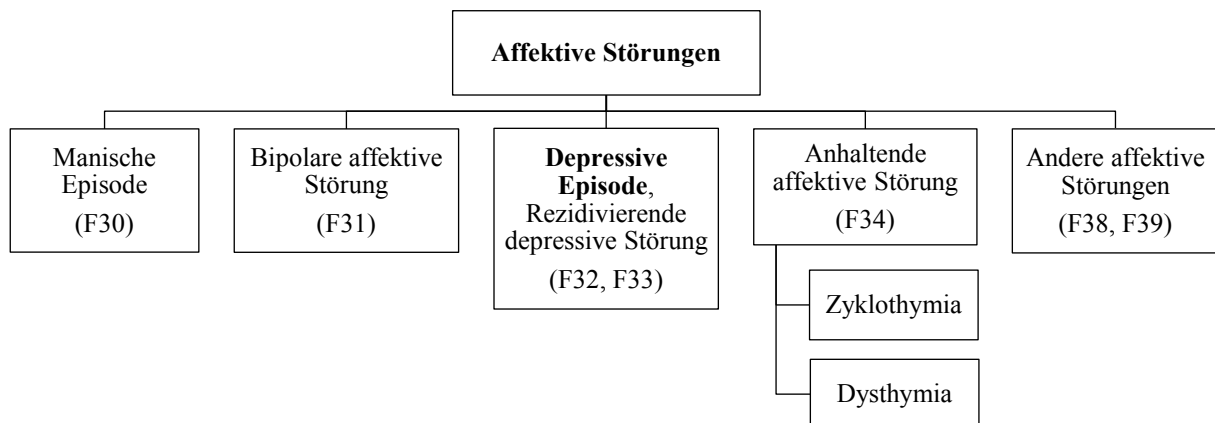


Abb. 1.1 Die Einteilung der affektiven Störungen nach der ICD-10.

Nach dem zweiten Weltkrieg hatte die *World Health Organization* (WHO) den Auftrag die Internationale Klassifikation von Erkrankungen (*International Classification of Diseases*, ICD) sowie das Statistische und Diagnostische Manual psychischer Erkrankungen (*Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association*, DSM) zu überarbeiten und explizite Kriterien für diagnostische Kategorien psychiatrischer

Erkrankungen zu erstellen. Die ICD-10 und das DSM-IV (APA 2000) haben sich bis heute bewährt und stellen einen Leitfaden für die Diagnosestellung in der medizinischen Praxis dar. Beide ordnen die Depression (monopolar, F32-F33) den affektiven Störungen zu.

Affektive Störungen sind ein Sammelbegriff für verschiedene Formen depressiver sowie manisch bzw. manisch-depressiver Erkrankungen und vordergründig gekennzeichnet durch eine klinisch bedeutsame und beeinträchtigende Störung von Affekt, Stimmung und Kognition (Wittchen et al. 2010). Der in der Zahl häufiger auftretende unipolare Verlauf wird nur durch die Depression oder, in seltenen Fällen, nur durch die Manie als Krankheitsbild geprägt. Eine unipolare Depression wird laut ICD-10 als depressive Episode bzw. nach dem DSM-IV als *Major Depression* bezeichnet und kann rezidivierend, das heißt in mehreren Phasen, auftreten. Konträr zu diesem unipolaren Verlauf ist der bipolare durch einen unregelmäßigen Wechsel von Depression und Manie/Hypomanie charakterisiert und wird umgangssprachlich auch als manisch-depressive Erkrankung bezeichnet.

Die ICD-10 teilt die affektiven Störungen, neben ihren Verlaufsformen, nach Schweregrad (leicht, mittelgradig, schwer), Persistenz und zusätzlichem Auftreten von somatischen oder psychotischen Symptomen ein (Hautzinger 2003, Kampfhammer 2005). Zur Beurteilung des Schweregrades haben sich standardisierte Beurteilungsskalen wie die *Hamilton Depression Scale* (HAMD), das *Beck Depression Inventory* (BDI) und der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-D) durchgesetzt. Die frühere kategoriale Einteilung nach vermuteten Ursachen (endogen, psychotisch, exogen-neurotisch) wurde somit zu einer deskriptiven Einteilung modifiziert, die durch überwiegend dimensionale Einteilungsgesichtspunkte und Verlaufskriterien charakterisiert ist (Möller et al. 2011).

### 1.2.2 Deskriptive Epidemiologie

Mit einer weltweiten Lebenszeitprävalenz von 16 bis 20%, einer 12-Monats-Prävalenz von 4 bis 11% (Jacobi et al. 2004, Ebmeier et al. 2006, Patten 2009) und einer Jahresinzidenz mit ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100 Personen (Härter 2010) gehören Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Depressive Erkrankungen, insbesondere die unipolare Depression mit 65% (Härter und Schneider 2012), zählen mit Abstand zu den bedeutendsten affektiven Störungen (Möller et al. 2011). Im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998, einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung (im Alter von 18 bis 65 Jahren), lag dabei die Lebenszeitprävalenz der unipolaren Depression bei 17,1% (Frauen 23,3%, Männer 11,1%), die 12-Monats-Prävalenz bei 10,7% und die Punktprävalenz bei 5,6% (Jacobi et al. 2004).

## Einleitung

Für das Jahr 2010 bedeutete dies, dass laut nationaler Versorgungsleitlinie allein in Deutschland 3,1 Millionen Menschen an einer behandlungsbedürftigen, monophasischen Depression erkrankt waren (Härter 2010). Der Zeitpunkt der Ersterkrankung sowie der Krankheitsverlauf kann individuell zwar sehr verschieden sein, jedoch gab es in den letzten Jahren eine deutliche Verschiebung des Erkrankungsbeginns vom mittleren hin zum frühen Erwachsenenalter (Kessler 2003). Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter für Depressionen liegt bei circa 31 Jahren (Möller et al. 2011). Etwa 50% aller Patienten mit einer unipolaren Depression erkranken bereits vor dem 31. Lebensjahr (Härter und Schneider 2012) und ein nicht unbeträchtlicher Teil davon bereits in der Kindheit oder Adoleszenz (Fava und Kendler 2000). Bipolare Störungen bilden sich in der Regel früher heraus und beginnen in vielen Fällen mit einer manischen Episode (Härter und Schneider 2012).

Laut einschlägiger Studien leiden Frauen doppelt so häufig wie Männer unter einer Depression (Kessler 2003, Lieb et al. 2008). Frauen zeigen einen signifikant früheren Beginn einer unipolaren, depressiven Ersterkrankung, eine längere Episodendauer (Winkler et al. 2005) und eine höhere Rückfallquote für weitere depressive Phasen (Kühner 2003). Während sich im Kindesalter keine einheitlichen Geschlechtsunterschiede beim Auftreten depressiver Erkrankungen zeigen, gibt es Hinweise auf ein steigendes Erkrankungsrisiko für Mädchen und junge Frauen (Bennett et al. 2005, Winkler et al. 2005, Hyde 2008). Ab einem Alter von 15 Jahren ist die Rate depressiver Mädchen annähernd so hoch wie die erwachsener Frauen (Groen und Petermann 2011).

Depressionen im hohen Lebensalter werden, in Verbindung mit der gesteigerten somatischen Komorbidität und bestehenden Funktionseinschränkungen, als die häufigste psychische Störung propagiert (Härter et al. 2007, Scott et al. 2008). Während vor allem leichte Depressionen sowie depressive Symptome ohne Krankheitswert im Alter zunehmen (Weyerer und Bickel 2006), ist die Depression im Sinne einer schweren depressiven Störung jedoch seltener als im jungen Erwachsenenalter anzutreffen (Scott et al. 2008). Aufgrund der unterschiedlichen Angaben in der Literatur ist es schwierig genauere oder einheitliche Aussagen hinsichtlich der Inzidenz- und Prävalenzraten zu treffen (Möller et al. 2011). Schätzungsweise liegt die Prävalenz von Depressionen im hohen Alter nach erweiterten Kriterien bei 8 bis 10%, wobei sich die Erkrankungsrate von Frauen und Männern, am ehesten mortalitätsbedingt, mit zunehmenden Alter angleicht (Zietemann et al. 2007).

Die generelle, altersunabhängige, gesteigerte Erkrankungs- und Diagnoserate des letzten Jahrzehnts spiegelt sich unter anderem in den Krankheitskosten für Depressionen wider. Nach

den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes erhöhten sich die Kosten von 3,9 Milliarden Euro im Jahre 2002 auf 5,2 Milliarden Euro im Jahre 2008 (DeStatis 2010).

Das vermehrte Auftreten leichter Depressionen und ein jüngeres Erkrankungsalter wird im Zusammenhang mit sich verändernden Lebensbedingungen, auftretenden Lebensereignissen sowie Belastungsfaktoren der heutigen Zeit gebracht. Konsistente Risikofaktoren sind ein alleinstehender Lebensstatus (geschieden, verwitwet oder getrennt), eine positive Familienanamnese und ein früher Erkrankungsbeginn (Hasin et al. 2006) sowie ein vermindertes Einkommen, Arbeitslosigkeit und das Leben in der Stadt (Jacobi et al. 2004). Die Erhebungen des Statistischen Bundesamtes bestärken die zunehmende Bedeutung der Depression. Sie geben Anlass für Diskussionen über ein eventuelles Überdiagnostizieren und regen zu einer genaueren Begutachtung der verschiedenen Diagnosekriterien und -verfahren an (McHugh 2007).

### ***Die Depression und der Begriff der Komorbidität***

Die Komorbidität ist das gleichzeitige Auftreten von mindestens zwei voneinander abzugrenzender Erkrankungen. Die Komorbidität führt bei depressiven Patienten unter anderem zu einem gesteigerten Chronifizierungs- und Suizidrisiko, einer erhöhten funktionellen Beeinträchtigung und Symptomstärke sowie zu einer ungünstigeren Prognose. Zudem kann sie das Ansprechen auf die medikamentöse und psychotherapeutische Therapie vermindern (Härter und Schneider 2012).

Eine erhöhte Komorbidität wird für psychische Störungen, vor allem für Angststörungen, beschrieben (Berger et al. 2009, Möller et al. 2011). 50% der an einer Depression erkrankten Patienten weisen Kriterien für die Diagnose einer Angststörung auf (Kaufman und Charney 2000, Hasin et al. 2006). 30 bis 60% der depressiven Patienten leiden zusätzlich an Suchterkrankungen wie die Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit (Hasin et al. 2006). Nicht zu vernachlässigen sind weiterhin Essstörungen (u.a. mit konsekutivem Mangel an Folsäure, Cholesterole oder Vitamin B12 (Sachdev et al. 2005), somatoforme Störungen sowie Persönlichkeits- und Zwangsstörungen (Härter und Schneider 2012).

Das Auftreten komorbider somatischer Erkrankungen liegt bei an einer Depression erkrankten Patienten bei 40% (Tiemeier et al. 2004). Es handelt sich hierbei um ein „komplexes, interagierendes Bedingungsgefüge aus somatischer Erkrankung, angewandten Behandlungsmaßnahmen, individuellen Bewältigungsressourcen und psychischen Störungen“ (Kampfhammer 2005). Die Depression ist nicht nur mit anderen chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus, der Arthritis und der arteriellen Hypertonie vergleichbar, sondern wird als bedeutsamer Risikofaktor für die Inzidenz chronischer körperlicher Erkrankungen



gesehen (Patten et al. 2008). Ein Jahr nach einer depressiven Erkrankung ist das Risiko für die Entstehung körperlicher Beeinträchtigungen um das 2-fache erhöht (Härter und Schneider 2012). Zu diesen somatischen Erkrankungen gehören vor allem internistische und neurologische Erkrankungen. Hierzu zählen arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Migräne, Asthma bronchiale, onkologische Erkrankungen, Ulcus pepticum, Allergien, Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten (Honda und Goodwin 2004, Tiemeier et al. 2004, Baumeister et al. 2005). Im höheren Lebensalter rückt, analog zu den kardiovaskulären Erkrankungen, der Zusammenhang von Depression und hirnorganischer Erkrankung (Morbus Parkinson, Schlaganfall, vaskuläre Demenz) in den Vordergrund (Tiemeier 2003, Kales et al. 2005).

### 1.2.3 Ätiopathogenese

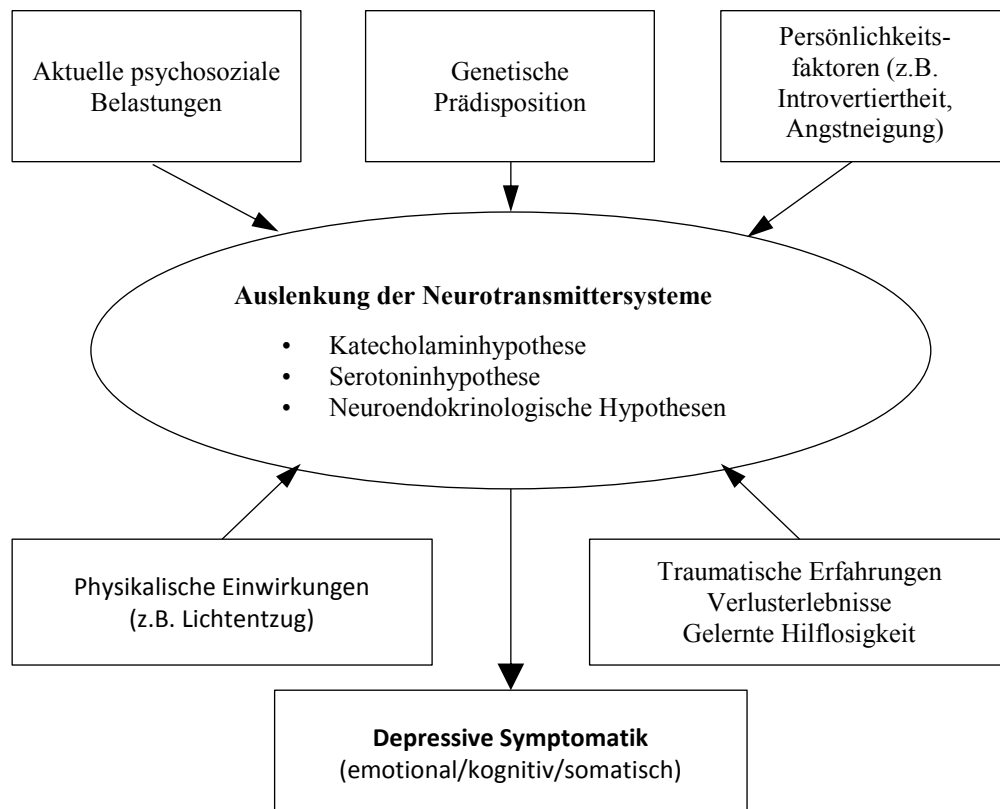


Abb. 1.2 Modell zur Ätiopathogenese der Depression (Möller et al. 2011)

Der depressiven Störung liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde, die nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell unter Einwirkung von in Intensität und Umfang variierenden Umweltfaktoren (Stressoren) und individuellen Bewältigungsstrategien (*Coping*) interagierende genetische, neurobiologische und entwicklungsgeschichtliche Dispositionen umfasst, die schon vor Ausbruch der depressiven Erkrankung zu neuropathologischen Veränderungen führen können (Möller et al. 2011).

### ***Genetische Disposition***

Die genetische Vulnerabilität konnte einerseits im Rahmen verschiedener Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien gezeigt werden. So ist das Lebenszeitrisiko Angehöriger ersten Grades auf ca. 20% erhöht. Das Erkrankungsrisiko für Kinder eines erkrankten Elternteils wird für die unipolare Erkrankung mit ungefähr 10% und für die bipolare mit 20% angegeben. Zwillingsstudien ergaben eine Konkordanzrate eineiiger Zwillinge von 30 bis 50% für die unipolare und 80% für die bipolare Störung (Härter und Schneider 2012).

### ***Psychosoziale und psychodynamische Risikofaktoren***

Zu den psychosozialen Stressoren werden der Tod einer nahestehenden Person, Verlust- und Trennungsergebnisse sowie anhaltende Konflikte, Belastungen und Veränderungen der gewohnten Lebensweise gezählt. Es besteht die Annahme, dass depressive Patienten 2- bis 3-mal so häufig Verluste enger Bezugspersonen wie nicht depressive Menschen in ihrer Kindheit erleben. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten wird im Rahmen der Anamnese ein kritisches Lebensereignis (*life event*) vor einer depressiven Episode erhoben (Möller et al. 2011, Härter und Schneider 2012). Weitere wichtige Prädiktoren sind Persönlichkeitsmerkmale wie die Introvertiertheit, die emotionale Instabilität des Charakters (Neurotizismus), die Meidung sozialer Kontakte sowie eine negative Selbstsicht (Härter und Schneider 2012).

Im Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen zudem kognitions- und lerntheoretische Ansätze wie das operante Lernen (Verlust der Attraktivität bisheriger Verstärker), die erlebte Nichtkontrolle und Hilflosigkeit, die dysfunktionale Kognition (kognitive Triade: negative Denkmuster über das Selbst, die Umwelt und die Zukunft), Lage- statt Handlungsorientierung (Verharren in bestimmten Aspekten der Gegenwart, Zukunft und Vergangenheit) sowie der Bezug zum sekundären Krankheitsgewinn (Möller et al. 2011).

### ***Neurobiologische Pathomechanismen***

Im Mittelpunkt der ätiologischen Klärung standen in den letzten Jahrzehnten die Dysfunktionen verschiedener Neurotransmittersysteme, vor allem des noradrenergen und serotonergen Transmittersystems (Härter und Schneider 2012). Im Zuge dessen wurden sogenannte Monoaminmangel-Hypothesen – die Serotonin- und die Katecholamin-/Noradrenalinmangelhypothese – definiert, die die Entwicklung einer Depression durch die verminderte Konzentration an Noradrenalin und/oder Serotonin beschreiben. Im Gegensatz dazu deuten einige Untersuchungen auf erhöhte Katecholaminspiegel bzw. erniedrigte Konzentrationen der Noradrenalin- und Serotoninmetabolite wie MHPG und 5-HIES hin

(Anand und Charney 2000, Elhwuegi 2004). Neuerdings werden auch auf die Entwicklung einer Depression einflussnehmende Dysfunktionen wichtiger Neurotransmitter in Form einer Reduktion des Dopaminumsatzes sowie der Sensitivität der Dopaminrezeptoren, einer verminderten  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Konzentration sowie einer erhöhten Aktivität des glutamatergen Systems propagiert (Sanacora et al. 2004, Bajbouj et al. 2006, Papakostas et al. 2006, Sher et al. 2006, Levinson et al. 2010). Darüber hinaus wird durch die Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt und infolge der rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen (*second messenger* wie Proteinkinasen, Transkriptionsfaktoren) eine Veränderung der Genexpression auf zellulärer Ebene angenommen. Diese führen ihrerseits zu Adaptionsvorgängen. Unter anderem werden hierzu die Veränderungen der langkettigen Fettsäuren (PUFA) gezählt, die für membrangebundene Signaltransduktionssysteme bedeutend sind (Möller et al. 2011).

Neuroendokrinologische Befunde weisen auf die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse hin, die vornehmlich zu einer erhöhten Glukokortikoidsekretion (Kortisol) und -induktion neurotoxischer Effekte führt und die Hirnentwicklung und -funktion (u.a. Hippocampus) beeinflussen kann (Härter und Schneider 2012). Des Weiteren wurde eine gestörte Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen(HPT)-Achse festgestellt. Untersuchungen zeigten zum Teil eine latente Hypothyreose, erniedrigte Trijodthyronin(T3)- und niedrigere thyreoidstimulierende Hormon(TSH)-Plasmakonzentration (Tölle und Windgassen 2009). Diese hormonellen Dysbalancen scheinen eine gewisse Relevanz hinsichtlich der Indikation zur pharmakologischen Behandlung, für die klinische Besserung und als Prädiktor für Rezidive zu haben (Möller et al. 2011). Zudem werden Veränderungen biologischer Abläufe hinsichtlich des Schlafes (Durchschlafstörung, Früherwachen), der Schlafarchitektur (REM-Latenzverkürzung, Vermehrung des REM-Schlafes) sowie Tagesschwankungen (Morgentief) und eine saisonale Rhythmik (Winterdepression) beschrieben (Möller et al. 2011, Härter und Schneider 2012).

Im Rahmen psychoimmunologischer Untersuchungen scheint die Depression mit Zeichen einer Immunsuppression, Aktivierung zellvermittelter Immunität sowie Akute-Phase-Antwort einher zu gehen (Anisman 2009).

### ***Neurogenese und neuronale Plastizität***

In den letzten Jahren trat zunehmend die Diskussion über eine verminderte Fähigkeit zur Neubildung von Nervenzellen, die sogenannte Neurogenesehypothese, als Ursache für Depressionen in den Vordergrund. Untersuchungen zeigten in Verbindung mit einer gestörten synaptischen und neuronalen Plastizität (stimulusgetriggerte, funktionelle Anpassung

neuronaler Kreisprozesse) Veränderungen der Kalziumionenkanäle der neuronalen Zellen (Normann et al. 2007) sowie erniedrigte Plasmakonzentrationen des *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Sen et al. 2008). Neben Apoptosevorgängen und einer genetischen Determinierung sei die Verminderung des neurotrophen Faktors wie des BDNFs, assoziiert mit der Schwere der Depression (Lorenzetti et al. 2009), verantwortlich für hirmorphologische Veränderungen.

Durch die Anwendung bildgebender Verfahren wie Kernspintomografie (MRT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) konnten eine leichte frontotemporolimbische Volumenminderung (vor allem des Hippocampus) für die unipolare Störung und Veränderungen der Basalganglien, eine Volumenminderung des Temporallappens und des Präfrontalkortex sowie eine Zunahme der Ventrikelgröße für die bipolare Störung festgestellt werden (Härter und Schneider 2012). Auf der Grundlage der strukturellen Veränderungen entstand die neurotrophe Hypothese. Stress, erhöhte Kortisol-Releasing-Hormon(CRH)- und Kortisolspiegel sowie die erniedrigte Aktivität neurotropher Faktoren können neben neurotoxischen Effekten zu einer Verminderung der Neurogenese führen (Duman und Monteggia 2006). Untersuchungen des zerebralen Metabolismus im Rahmen der Depression zeigten eine Verminderung im präfrontalen Kortex und Hippocampus sowie eine Steigerung in limbischen Regionen wie der Amygdala (Rigucci et al. 2010). Die Reduktion des Metabolismus ist mit neuropsychologischen Defiziten im Bereich Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen verbunden (Möller et al. 2011).

Zusammengefasst wird im Sinne des Vulnerabilitäts-*Coping*-Modells eine Interaktion verschiedener, oben genannter ätiologischer Ansätze wie genetischer Faktoren, psychosozialer Stressoren, disponierender Persönlichkeitszüge, toxischer Einflüsse und neurobiologischer Dispositionen, insbesondere der Stresshormonaktivierung, beschrieben, die zu einem *common final pathway* zusammenfließen und zu einer veränderten Genexpression sowie der Störung der Neurogenese und -plastizität führen. In diesem Bedingungsgefüge besitzt die Erarbeitung einer positiven Emotionswahrnehmung und -verarbeitung sowie der Aufbau von Bewältigungsstrategien und Resilienzfaktoren für die Entwicklung der Depression eine protektive Wirkung (Möller et al. 2011).

### 1.2.4 Symptomatologie und Diagnosestellung

Die Klassifikation depressiver Störungen basiert wie zuvor beschrieben auf der Symptomatologie, dem Schweregrad, der Dauer, dem Verlauf und der Frequenz

## Einleitung

wiederkehrender Erkrankungsphasen. Definitionsgemäß müssen für die Diagnose einer depressiven Episode zwei Hauptsymptome und mindestens zwei depressionstypische Zusatzsymptome über einen Zeitraum von zwei Wochen vorliegen (Tab.1.1) (DIMDI 2011, Härter und Schneider 2012). Es besteht eine enge Beziehung zwischen Haupt- und Zusatzsymptomen.

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gedrückte Grundstimmung (tiefe Traurigkeit)</li><li>• Interessenverlust</li><li>• Freudlosigkeit (Anhedonie) und eine Antriebsminderung</li><li>• erhöhte Ermüdbarkeit (Energielosigkeit)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit</li><li>• Reduziertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen</li><li>• Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit</li><li>• Negative und pessimistische Zukunftsperspektive</li><li>• Suizidgedanken oder -handlungen</li><li>• Schlafstörungen</li><li>• Verminderter Appetit</li></ul>

Tab. 1.1 Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode nach ICD-10.

Die gedrückte Grundstimmung kann sich in einem Gefühl der Verzweiflung und einer inneren Leere äußern. Diese zeigt sich unbeeinflusst von den gegebenen Lebensumständen. Charakteristisch ist ein sogenanntes Morgentief (Härter und Schneider 2012). Interessanterweise scheint ein ausgeprägtes Morgentief in Verbindung mit einer Insomnie (Schlafstörung) die suizidalen Gedanken der Patienten zu steigern. Die Suizidrate depressiver Patienten ist etwa 30-mal höher als die der Durchschnittsbevölkerung. 80% der Patienten wünschen sich sogar an einer unheilbaren Erkrankung oder einem Unfall zu sterben (Berger et al. 2009). Im Vergleich von unipolaren und bipolaren Störungen ist das Suizidrisiko bei bipolaren affektiven Störungen höher (Härter und Schneider 2012).

In Abhängigkeit von Anzahl und Schwere der Symptome kann eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet werden (Abb.1.3) (DIMDI 2011). Die Anzahl dieser Symptome variiert zwischen zwei Zusatzsymptomen bei einer leichten depressiven Episode, drei bei einer mittelgradigen sowie bis hin zu vier bei einer schweren Depression (DIMDI 2011).

Im Zusammenhang mit zusätzlich auftretenden somatischen und psychotischen Symptomen wird eine Subtypisierung seitens der ICD-10 in Depressionen mit somatischem bzw.

## Einleitung

psychotischem Syndrom vorgenommen. Das somatische Syndrom kann bei einer leichten und mittelgradigen Episode vorliegen und wird bei einer schweren Episode in der Regel einbezogen. Solch ein Syndrom liegt vor, wenn vier der folgenden Kriterien erfüllt sind: deutlicher Interessenverlust an normalerweise angenehmen Tätigkeiten, verminderte Fähigkeit auf freudige Umstände emotional zu reagieren, frühmorgendliches Erwachen, Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, ausgeprägter verminderter Appetit, Gewichtsabnahme sowie Libidoverlust (Härter und Schneider 2012).

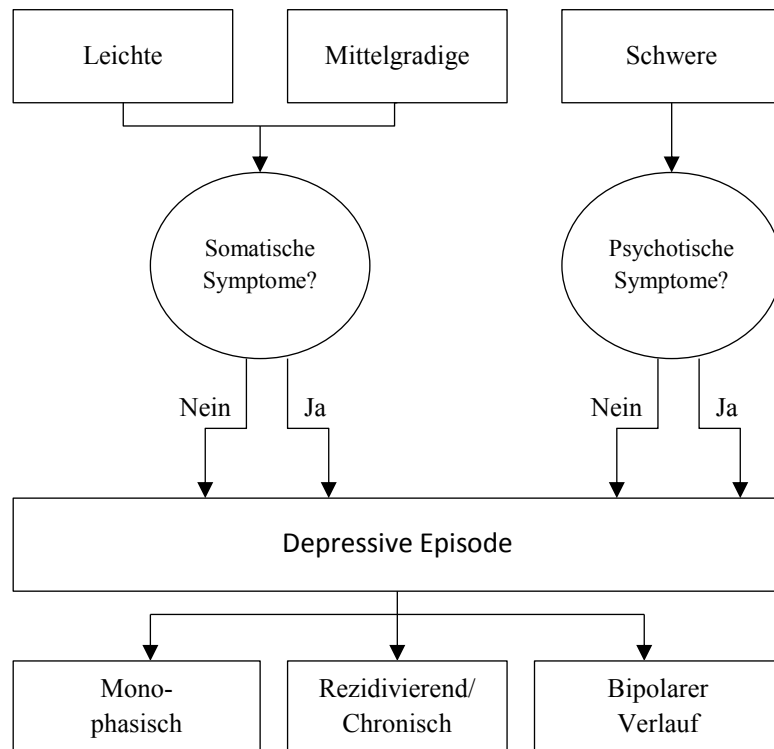


Abb. 1.3 Ausschnitt aus dem Diagnosealgorithmus depressiver Erkrankungen nach ICD-10, aus der nationalen Versorgungsleitlinie unipolarer Depressionen (Härter 2010).

Die depressive Episode kann monophasisch verlaufen oder sich im Rahmen rezidivierender, depressiver Störungen oder bipolarer affektiver Störungen äußern. Für eine rezidivierende Störung, die bei 55 bis 65% der Patienten auftritt, spricht eine im Vorfeld stattgefundene, depressive Episode und ein darauffolgendes symptomfreies Intervall von mindestens zwei Monaten. Ihr zugeordnet ist die saisonale Depression. Die Diagnose einer bipolaren Störung setzt das Vorkommen von zwei Episoden mit deutlich veränderter Stimmung und deutlich verändertem Aktivitätsniveau voraus, wobei eine oder zwei (hypo-)manische Phasen mit symptomfreien Intervallen vorliegen müssen. Kommen sowohl depressive als auch (hypo-)manische Phasen während einer Episode vor, wird von einer gemischten Episode gesprochen. Wenn vier oder mehr Stimmungswechsel pro Jahr vorliegen, ist von einem *rapid cycling* oder *ultra rapid cycling* die Rede (Härter und Schneider 2012).

### 1.2.5 Therapie, Verlauf und Prognose

Es ist von Bedeutung eine Depression zeitig, ausreichend intensiv und prophylaktisch zu behandeln, da auch im Verlauf der depressiven Störung die Schwere der depressiven Episode ansteigt (Kessing 2008). Die Auswahl eines Therapieverfahrens ist abhängig vom Schweregrad, der Verlaufsform, der klinischen Symptomatik und den vorliegenden komorbiden Erkrankungen. Die Behandlung der Depression wird in die drei Phasen der Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Langzeit- bzw. Rezidivtherapie gegliedert. Eine ambulante Behandlung ist vor allem bei der leichten und mittelgradigen Störung indiziert (Härter und Schneider 2012). Eine stationäre Behandlung erfolgt unter anderem bei Vorliegen akuter Suizidalität oder Eigengefährdung, psychotischer Symptome, der Gefahr depressionsbedingter Isolation, schwerwiegender psychosozialer Folgen und Chronifizierung oder einer erfolglosen, ambulanten Psychotherapie (Härter und Schneider 2012). Die Therapiepfiler in der Behandlung depressiver Störungen sind:

- Aktives, beobachtendes Abwarten (*watchful waiting*)
- Psychotherapie
- Medikamentöse Therapie
- Kombinationstherapie

Das aktive Abwarten, das ein aktives Überprüfen der Symptome und das regelmäßige Angebot stützender Gespräche impliziert, erfolgt in der Regel über einen Zeitraum von zwei Wochen. Sobald sich eine anhaltende oder verschlechternde Symptomatik zeigt, ist eine weiterführende Therapie erforderlich. Die Psychotherapie kommt bei leichten und mittelgradigen Depressionen, fehlender Eigengefährdung sowie bei Kontraindikation oder Ablehnung des Antidepressivums (AD) zum Einsatz (Härter und Schneider 2012). Die Pharmakotherapie (Tab1.2) bei der Akutbehandlung der mittelschweren bis schweren Depression stellt eine der bestbelegten und wirksamsten Therapieverfahren dar (Vorderholzer und Hohagen 2010). Im klinischen Alltag orientiert sich die Wahl des AD, das sich grob in sedierende und nicht sedierende Pharmaka einteilen lässt, an der Ausprägung von Schlafstörungen, der psychomotorischen Erregung und Angst sowie dem Grad der Suizidalität. Je schwerer die Ausprägungen sind, desto mehr wird eine Kombination mit stärker sedierenden AD bevorzugt (Vorderholzer und Hohagen 2010). Die hier aufgeführten SSRI werden als *First-Line*-Therapie eingesetzt (Malhi et al. 2009). Generell sollte mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und dann ausdosiert werden. Die Dauer der Gabe sollte sich über vier bis sechs Wochen erstrecken.

## Einleitung

Wirkmechanismus		Präparat	Nebenwirkung
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren	SSRI	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Paroxetin Sertralin	Gastrointestinale NW (Übelkeit), Unruhe, sexuelle Dysfunktionen
Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor	SSRNI	Venlafaxin Duloxetin	wie SSRI
Serotonin-Modulatoren		Trazodon	Schwindel, gastrointestinale NW, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen
Serotonin-5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor-Antagonist, Melatonin-Rezeptor-Agonist		Agomelatin	Kopfschmerz, Schwindel, Schlaflosigkeit, erhöhte Transaminasen
Noradrenerg, spezifisch serotonerg wirksame AD/ Atypische AD	NaSSA	Mirtazapin	Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Agranulozytose
Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor	NARI	Reboxetin	Müdigkeit, Übelkeit, Hypertonie, Schlafstörung, Schwitzen
Selektive Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor		Bupropion	Schlafstörung, Unruhe, Mundtrockenheit, Übelkeit Kopfschmerz, Obstipation
Nichtselektive Monoamin-Reuptake-Inhibitoren/ Trizyklische AD	NSSNRI/ TZA	Amitryptilin Doxepin Nortryptilin	Anticholinerge Effekte, Hypotonie
Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten/ Tetrazyklische AD	TZA	Maprotilin Mirtazapin	Müdigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Hypotonie
Monoaminoxidase-Inhibitor/ MAO-Hemmer	MOI	Moclobemid Tranylecypromin	Unruhe, Schlafstörung, Hypertensive Krise

Tab. 1.2 Auflistung der derzeit bedeutendsten Substanzgruppen, ihrer Vertreter und häufige Nebenwirkungen (Ruß et al. 2009, Härter und Schneider 2012).

Ungefähr 70% der Patienten sprechen auf eine ausreichende Dosierung und eine adäquate Dauer der durchgeführten Psychopharmakatherapie an (Härter und Schneider 2012). Die meisten AD bewirken einen sogenannten initialen Trigger und es kommt zu einer



Konzentrationserhöhung von Serotonin und/oder Noradrenalin sowie eventuell Dopamin. Die trizyklischen AD weisen zusätzlich eine antagonistische Wirkung zu verschiedenen Neurotransmittersystemen auf, die ihre Nebenwirkungen bedingt. Bei Therapieresistenz kann einerseits bei einigen AD wie TZA, Venlafaxin und Trancylpromin eine Aufdosierung im Rahmen der Anwendungsempfehlung sinnvoll sein. Andererseits kann die Gabe einer AD-Kombination erfolgen. Unter anderem wird die Kombination eines SSRI oder TZA mit Mianserin oder Mirtazapin empfohlen (Härter und Schneider 2012). Bei erfolgloser medikamentöser Therapie nimmt zudem die Lithiumaugmentation, die zusätzliche Gabe von Lithium, einen zentralen Stellenwert ein (Härter 2010). Die Pharmakotherapie als auch die Psychotherapie sind gleichermaßen bei schweren Depressionen indiziert und es empfiehlt sich hier eine Kombinationstherapie (Hautzinger 2003, Tölle und Windgassen 2009). Die Erhaltungstherapie sollte sich über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen erstrecken. Psychotherapeutische Ansätze umfassen die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie sowie die *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)* als die am besten gesichertsten Therapien (Härter und Schneider 2012).

Eine nicht-medikamentöse Therapie ist die Elektrokrampftherapie (EKT). Genauso wie die elektrische Vagusnervstimulation (VNS) (Nahas et al. 2006, Nemeroff et al. 2006) ist sie mit einer Steigerung der vagalen Aktivität verbunden (Bär et al. 2010b). Darüber hinaus gibt es Therapiemöglichkeiten in Form einer Behandlung mit Phytopharmaka wie Johanniskrautextrakt. Sie sind ausgezeichnet durch geringe Nebenwirkungen und eine gute Verträglichkeit in der Therapie der leichten und mittelschweren Depressionen, zeigen jedoch zahlreiche Interaktionen und eine Wirkungsabschwächung anderer Medikamente (Härter und Schneider 2012). Bei speziellen Indikationen kommen zudem körperliches Training, Lichttherapien, Benzodiazepine, niedrigpotente Neuroleptika, Antipsychotika oder Tranquilizer zum Einsatz. Unterstützende Therapieverfahren sind Ergotherapie, Soziotherapie oder häuslich psychiatrische Krankenpflege (Härter 2010). Auch die Hypnose stellt eine Möglichkeit als Kombinations- oder Einzeltherapie dar (McCann und Landes 2010). Bei einem Versagen oder einer Unverträglichkeit der Antidepressiva werden gern die noch umstrittenen Omega-3-Fettsäuren eingesetzt (Berger et al. 2009).

Die affektiven Störungen verlaufen zumeist phasenweise. Die Krankheitsepisoden sind zeitlich begrenzt, können selbstlimitierend auftreten und eine Dauer von durchschnittlich sechs bis acht Monaten haben. 55 bis 65% der Patienten sind von mehreren depressiven Phasen betroffen (rezidivierende Depression). Das Wiedererkrankungsrisiko steigt nach jeder

## Einleitung

stattgehabten depressiven Episode. Nach zweimaligem Auftreten einer depressiven Episode liegt die Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit bereits bei 70%, nach einer zusätzlichen dritten sogar bei 90%. Bipolare Störungen zeichnen sich durch eine erhöhte Rückfallquote von 95% aus. Hinzu kommen durch die steigende Episodenanzahl und das zunehmende Alter hervorgerufene, zeitlich verkürzte Abstände zwischen den depressiven Phasen.

Die zu 15% auftretenden, chronischen Verläufe sind zumeist charakterisiert durch einen früheren Erkrankungsbeginn, eine höhere Komorbiditätsrate sowie eine generell stärkere Beeinträchtigung. Hierzu zählen die Dysthymia, die *double depression*, die chronische depressive Störung (Dauer über zwei Jahre) und die rezidivierende depressive Störung mit unvollständiger Remission zwischen den Episoden (Härter und Schneider 2012).

### 1.3 Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS) wird auch als vegetatives oder viszerales Nervensystem bezeichnet. Gemeinsam mit dem somatischen Nervensystem bildet es das periphere (PNS) und zentrale Nervensystem (ZNS) aller Wirbeltiere. Beide Systeme sind anatomisch sowie funktionell in der Peripherie des Körpers weitestgehend voneinander getrennt, wohingegen im ZNS enge Verknüpfungen bestehen (Silbernagl und Despopoulos 2012). Im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, das unter anderem für die Steuerung der Skelettmuskulatur verantwortlich ist und einer willkürlichen Kontrolle unterliegt, entzieht sich das autonome Nervensystem weitgehend der Kontrolle unseres Bewusstseins (Trepel 2008).

Der britische Physiologe John Newport Langley (1852–1925) prägte den Begriff des ANS. Neben dem enterischen Nervensystem (Berntson et al. 1991) definierte er als Erster die zwei efferenten Schenkel des autonomen Systems – den Sympathikus und den Parasympathikus. Durch die Anwendung der Substanz Nikotin gelang es ihm die langen postganglionären Fasern des sympathischen und die kurzen postganglionären Fasern des parasympathischen Schenkels zu unterscheiden (Leake 1968). Heutzutage wird daher das autonome Nervensystem in folgende drei Komponenten unterteilt:

- das sympathische Nervensystem (Sympathikus)
- das parasympathische Nervensystem (Parasympathikus) und
- das enterische Nervensystem.

Diese steuern lebenswichtige Funktionen des menschlichen Organismus wie die Atmung, den Herzschlag, den Blutdruck, die Verdauung und den Stoffwechsel. Das Ziel ist die Adaption an Umwelterfordernisse und die Homöostase – den Erhalt unseres inneren Körpermilieus (Trepel 2008).

#### 1.3.1 Anatomische und funktionelle Grundlagen

Im Vergleich von Sympathikus und Parasympathikus wird oft von einer antagonistischen Funktionalität gesprochen (Tab.1.3). Anlass dafür geben physiologische und anatomische Gegebenheiten wie die Innervation der gleichen Organe, die damit verbundene antagonistische Funktionalität sowie die wechselseitige Kontrolle. Eine Alternative zu diesem klassischen Modell entwickelten Berntson und seine Mitarbeiter. Sie begründeten den Begriff *autonomic space* (Berntson et al. 1991). Nach diesem Modell beruht die Regulation des ANS auf einem multidimensionalen System, das gekoppelte und ungekoppelte Aktivierungsmodi impliziert. Die Angstreaktion, die zu einer sympathischen Reaktion wie der Erhöhung der Herzfrequenz sowie einer gleichzeitigen Erhöhung des Parasympathikus in Form gesteigerter

## Einleitung

Darmmotilität führt, ist nur eines unter vielen Beispielen. Die Multidimensionalität der autonomen Regulation wird weiterhin durch die Entkopplung des sympathischen und parasympathischen Schenkels beschrieben. Infolgedessen wird der Anstieg der Herzfrequenz bei körperlicher Anstrengung, in bestimmten Grenzen, durch eine Hemmung der parasympathischen Innervation vermittelt, ohne dass es dabei zu einer reziproken Erhöhung der Sympathikusaktivität kommt (Hugdahl 1996).

Sympathikus	Organ	Parasympathikus
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontraktionskraft↑</li><li>• Herzfrequenz ↑</li><li>• Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten↑</li><li>• Relaxationsgeschwindigkeit des Arbeitsmyokards ↑</li></ul>	Herz	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontraktionskraft↓</li><li>• Herzfrequenz ↓</li><li>• Überleitungsgeschwindigkeit am AV- Knoten ↓</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Erweiterung der Bronchien</li><li>• Hemmung der Sekretion</li></ul>	Lunge	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verengung der Bronchien</li><li>• Steigerung der Sekretion</li></ul>

Tab. 1.3 Zusammenfassung wichtiger Aktivierungen des Sympathikus und Parasympathikus am Herz und an der Lunge.

### ***Sympathikus und Parasympathikus – Die Unterschiede***

Die Wirkung des Sympathikus wird als energiemobilisierend und aktivitätssteigernd (ergotrop) beschrieben und dient als Notfall- oder Stressantwortsystem. Der oppositionelle Parasympathikus ist für seinen konservierenden, aufbauenden (trophotropen) Charakter und als Erholungs- und Ruhesystem bekannt (Trepel 2008). Sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus entspringen dem Seitenhorn, der Columna lateralis, auf verschiedenen Ebenen des Rückenmarks (RM). Darüber hinaus sind parasympathische Anteile im Hirnstamm (Hirnnervenkerne III, VII, IX, X) zu finden. Abgeleitet von diesen Lokalisationen wird der Sympathikus als thorakolumbales System (Th1-L3) und der Parasympathikus als kraniosakrales System (Hirnstamm, S2-S4) bezeichnet (Trepel 2008).

Beide Nervensysteme bestehen aus zwei Neronenpopulationen, die seriell und synaptisch miteinander verschaltet sind. Die Axone der präganglionären Neurone (1. Neuron) beider Funktionseinheiten haben ihren Ursprung in der intermediären Zone des RM und verlassen dieses über die Vorderwurzel hin zu ihren Schaltstationen (Trepel 2008). Der Sympathikus ist charakterisiert durch eine ubiquitäre Verteilung der Fasern. Die myelinisierten Neurone ziehen zu den bilateralen, prävertebralen sowie paravertebralen Ganglien, die als Grenzstrang,

## Einleitung

dem Truncus sympathicus, organisiert sind. Ausgehend von diesem, ziehen die postganglionären Axone (2. Neuron) einerseits direkt zu den peripheren Erfolgsorganen und andererseits über spezifische vegetative Nervenbündel zu den Organen des Kopf-, Brust-, Bauch- oder Beckenbereiches. Zudem werden auch die Rumpfwand und die Extremitäten versorgt. Der Sympathikus innerviert die glatte Muskulatur von Blutgefäßen und Hohlorganen, das Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens, die Mm. arrectores pilorum, die exokrinen Drüsen, das braune und weiße Fettgewebe, den juxtaglomerulären Apparat der Niere und das lymphatische Gewebe (Richter 2007, Haensch und Jost 2009). Die myelinisierten als auch unmyelinisierten, parasympathischen Axone der präganglionären Neurone ziehen hingegen zu organnahen Ganglien, die selektiv die Eingeweide des Kopfes und Rumpfes versorgen. Es folgt die Innervation der glatten Organmuskulatur, der Bronchien, der Herzvorhöfe, der inneren Augenmuskulatur, der Ausscheidungsorgane, der Sexualorgane sowie der Drüsen des Magen-Darm-Traktes und des Kopfes (Richter 2007).

Die Impulsweiterleitung bzw. synaptische Übertragung der sympathischen und parasympathischen Neurone erfolgt cholinerg oder adrenerg. Während sich das erste sympathische sowie parasympathische Neuron überwiegend des Transmitters Acetylcholin bedient, schüttet das zweite sympathische Neuron in der Regel Noradrenalin und das parasympathische Neuron Acetylcholin aus. Eine Ausnahme bildet die sympathische Innervation der Schweißdrüsen, die ebenfalls durch Acetylcholin vermittelt wird (Trepel 2008). Einige der präganglionären Neurone des Sympathikus und postganglionären, parasympathischen Neuronen verwenden auch Stickstoffmonoxid (Haensch und Jost 2009). Darüber hinaus gibt es nicht-cholinerge sowie nicht-adrenerge Kotransmitter des ANS, die vorwiegend der Modulation der Erregbarkeit postsynaptischer Neurone dienen. In den präganglionären Fasern des Sympathikus wurden die Peptide GRP (*gastrin-releasing peptide*) und VIP (*vasoactive-intestinal peptide*) und in den postganglionären das Neuropeptid Y und das Somatostatin festgestellt. Als Kotransmitter in den postganglionären Fasern des Parasympathikus fungieren die Peptide Enkephalin, die Substanz P, das Neuropeptid Y und das Adenosintriphosphat (Silbernagl und Despopoulos 2012).

Die Nervenfasern des parasympathischen und sympathischen Systems werden als viszeroefferente Fasern bezeichnet. Ihnen gegenübergestellt sind die in den selben Nerven verlaufenden viszeroafferenten Fasern, die Informationen von Rezeptoren der inneren Organe dem ZNS zuführen (Viszerozeption). Sie stellen mit 50% der Axone der Nervi splanchnici und 85% der Nervi vagi einen nicht unbeträchtlichen prozentualen Anteil der Nervenfasern dar. Ihre Zellkörper liegen in den Spinalganglien sowie im Ganglion inferius (wenige im

Ganglion superius) des Nervus vagus und projizieren größtenteils in das Hinter- oder Seitenhorn des RM bzw. die Nuclei tractus solitarii (NTS) des Hirnstamms, wo über spinothalamische, spinoretikuläre oder spinomesenzepale Bahnen die Informationen zentralwärts weitergeleitet werden (Haensch und Jost 2009, Birbaumer und Schmidt 2013).

### 1.3.2 Zentrale Kontrolle des autonomen Nervensystems

Die Kontrolle des ANS erfolgt über ein komplexes Netzwerk aus spinalen, supraspinalen und kortikalen Strukturen mit ihren reziproken Verbindungen, die die autonomen Funktionen initiieren und koordinieren. Dabei nehmen der Hirnstamm und das RM vor allem eine Kontroll- und Weiterleitfunktion von Informationen aus der Peripherie ein (Abb.1.4).

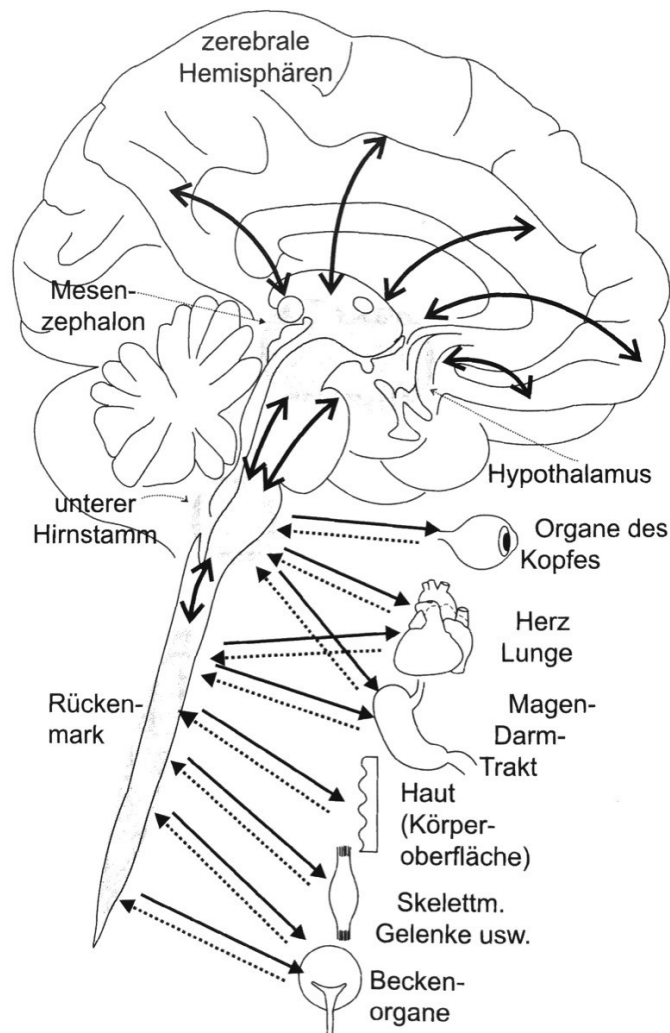


Abb. 1.4 Reziproke Kommunikation zwischen Gehirn und Körperperipherie über efferente autonome Endstrecken (→) und afferente Neurone (↔). Das Großhirn (Limbisches System, Neokortex) beeinflusst über den Hypothalamus, den oberen und unteren Hirnstamm sowie das RM die autonomen Effektorgewebe und erhält gleichzeitig fortlaufend *Feedback* (Haensch und Jost 2009).

## ***Organisation des autonomen Nervensystems im Rückenmark***

Den Grundbaustein spinaler autonomer Systeme bildet die Funktionseinheit aus präganglionären, in der Intermediärzone der thorakolumbalen und sakralen Segmente liegenden sympathischen und parasympathischen Neurone, die Signale der segmentalen und propriospinalen Interneurone, der spinalen primär afferenten Neurone (kutan, tief somatisch, viszeral) und der autonomen Prämotoneurone der supraspinalen Zentren integrieren (Abb.1.4). Die präganglionären Neurone projizieren wiederum zu den peripheren Ganglien und so auf postganglionäre Neurone (Haensch und Jost 2009).

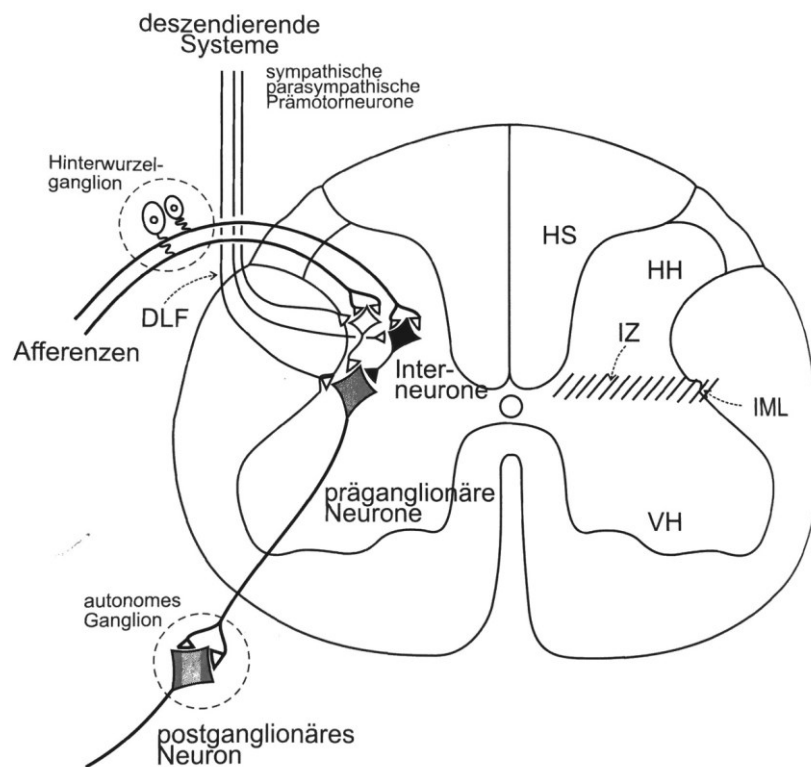


Abb. 1.5 Autonomer spinaler Reflexkreis zwischen supraspinalen Zentren und des peripheren autonomen Systems (Endstrecken). Das präganglionäre Neuron ist mindestens über ein erregendes oder hemmendes Interneuron mit dem primär afferenten Neuron verbunden. Über den dorsolateralen Funiculus im RM projizieren autonome Prämotoneurone aus dem Hirnstamm oder Hypothalamus zu den Interneuronen oder präganglionären Neuronen. HS=Hinterstrang, HH=Hinterhorn, IML=Nucleus intermediolateralis, IZ=intermediäre Zone, VH=Vorderhorn (Jänig 2006, Haensch und Jost 2009).

Die autonomen prä- und postganglionären Neurone sind hochspezifisch organisiert und besitzen eine Spontanaktivität, die unter dem hemmenden und aktivierenden Effekt des Hirnstamms (Vasokonstriktorneurone zur Skelettmuskulatur, motilitätsregulierende Neurone zu den Eingeweiden, Kardiomotoneurone) und des Hypothalamus (Vasokonstriktorsysteme zur Haut, Sudomotoneurone, Pilomotoneurone oder Lipomotoneurone zum Fettgewebe) steht, um eine optimale Regulation der Durchblutung der Organe, des peripheren Widerstandes und

des Herzzeitvolumens zu gewährleisten (Schmidt et al. 2005, Haensch und Jost 2009). Die mindestens disynaptische Verschaltung zwischen den vegetativen Efferenzen und den Afferenzen bildet den vegetativen Reflexbogen. Afferenzen und Efferenzen desselben Organs sind zumeist zu segmentalspinalen Reflexbögen, sogenannten spinoviszeralen Reflexzentren verbunden, die die Funktionen des Herzens (kardiokardiale Reflexe), verschiedener Abschnitte des Gastrointestinaltraktes (intestinointestinale Reflexe), der Blase, des Mastdarms (Entleerungsreflexe) sowie der reproduktiven Organe (Genitalreflex) steuern (Schmidt et al. 2005).

### ***Organisation des autonomen Systems im unteren Hirnstamm***

Kraniale (visceral), sakrale (parasympathische) und thorakolumbale (sympathische) Afferenzen senden Informationen zum NTS in der Medulla oblongata. Der NTS wird zusammen mit dem Vaguskern als dorsaler vagaler Komplex bezeichnet. Durch seine reziproken Verbindungen mit der ventromedialen Medulla oblongata (VMM), den kaudalen Raphekernen, den Parabrachialkernen, der adrenergen Gruppe A5 (ventrolaterale Tegmentum der Brücke, sympathisch), dem Kleinhirn, dem Hypothalamus, der Amygdala und den limbischen Kortexarealen wie der Insel, dem medialen und orbitalen präfrontalen Kortex ist er ein bedeutendes bulbäres, autonomes Integrationszentrum. Des Weiteren beginnt in der Medulla oblongata die Formatio reticularis. Die Formatio reticularis ist ein Netzwerk aus schwer voneinander abzugrenzen Nervenkernen, das sich durch den gesamten Hirnstamm zieht. Sie umfasst Zentren für Atmung und Kreislauf, Teile des Weckzentrums – des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) – und nicht zuletzt das Brechzentrum (Schmidt et al. 2005, Haensch und Jost 2009). Einige der afferenten Regionen (NTS, Insula) können wiederum efferente prämotorische autonome Kerne der Medulla oblongata beeinflussen. Zu den efferenten Regionen gehören die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM, sympathisch), der dorsale motorische Kern des Vagus (DMNX, parasympathikus) und der Ncl. ambiguus (NA, parasympathisch). Die RVLM besitzt sympathische adrenerge Prämotorneurone der Gruppe C1 und glutamaterge Nervenzellen, die zu den präganglionären kardiovaskulären Neuronen und ihren Interneuronen im Thorakolumbalmark projizieren und zur sympathikotonen Aufrechterhaltung des Blutdruckes beitragen. Sie sind ein wesentlicher Teil des bulbären Kreislaufzentrums. Daneben gibt es die ventrolaterale Medulla (VLM), die mit dem NTS zusammenwirkt. Durch kardiovaskuläre Neurone steuert sie Herz-Kreislauf-Funktionen und trägt durch Neurone des respiratorischen Netzwerkes zur Anpassung und Erzeugung des Atemrhythmus bei. Ein erheblicher Teil des Atemzentrums ist als Bötzing- bzw. Prä-Bötzing-Komplex (PBC) in der rostralen Medulla



organisiert. Weitere präsympathische Neuronengruppen sind in den kaudalen Raphekernen Ncl. raphe magnus und pallidus sowie gigantocellularis und paragigantocellularis der VMM zu finden. Eine weitere wichtige zentrale Struktur ist der NA. Hier liegen die präganglionären parasympathischen Neuronen des Herzens (Kardiomotoneurone) und der Luftwege (Bronchomotoneurone) (Haensch und Jost 2009). Der NA besitzt zudem sekundäre Projektionen zu kortikalen Strukturen und dem limbischen System, die mit der Stimmungsregulation und den affektiven Störungen in Verbindung gebracht werden (Nemeroff et al. 2006). Diese efferenten Regionen stehen wiederum unter inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen seitens der rostralen ventromedialen Medulla (RVMM), des periaqueduktalen Graus des Mittelhirns, des Hypothalamus, der Amygdala und dem dorsomedialen präfrontalen und anterioren singulären Kortex (Haensch und Jost 2009).

### ***Organisation des autonomen Systems im Mes-, Di- und Telenzephalon***

Die Koordination autonomer Regulationen mit dem Verhalten wird kooperativ von Strukturen im Mittel-, Zwischen- und Endhirn umgesetzt. Ab diesem Niveau wird die dichotome Trennung des ANS in Sympathikus und Parasympathikus als unwesentlich propagiert (Haensch und Jost 2009).

Das periaquäduktale Grau (PAG) des Mesenzephalons übernimmt die Koordination von somatomotorischen und autonomen Funktionen. Die sinnvolle Kooperation des vegetativen Systems zur Erhaltung des Körpermilieus basiert auf der Koordination durch den im Zwischenhirn liegenden Hypothalamus. Er integriert nicht nur Signale aus kortikalen, limbischen und anderen Regionen des NS in den Informationsfluss des vegetativen Regelkreises (Trepel 2008), sondern koordiniert neuroendokrine und vegetative Regulationen sowie die Somatomotorik. Der Hypothalamus ist in einen posteriolateralen Bereich, der der Leistungssteigerung dient (ergotrop), und einen anteromedialen Bereich, der regenerierende Vorgänge initiiert, unterteilt. Folglich resultiert die Stimulierung des rostralen (medialen) Hypothalamus in einer vermehrten parasympathischen (trophotropen) Aktivität. Durch die Reizung des kaudalen Anteils kommt es hingegen zu einer vermehrten sympathischen (ergotropen) Aktivität. Eine strenge Trennung zwischen parasympathischer und sympathischer Aktivität ist jedoch nicht immer möglich (Bähr und Frotscher 2009). Ermöglicht wird dies durch die funktionelle Struktur des Hypothalamus, die drei mediolateral angeordnete, longitudinale Zonen unterscheidet: eine periventrikuläre endokrin-motorische Zone, eine mediale Verhaltenskontrollsäule und eine laterale Zone (Haensch und Jost 2009). Der mediale Hypothalamus misst durch spezielle Neuronen, die mit den zirkumventrikulären Organen verbunden sind, wichtige Parameter von Blut und Liquor wie die Temperatur des

## Einleitung

Blutes (Warmneurone), den Salzgehalt im Plasma (Osmorezeptoren), die Konzentration von Hormonen endokriner Drüsen sowie Peptidsignale von Fettgewebe und Pankreas. Die efferenten Verbindungen gehen zur Hypophyse, einerseits spezifisch neuronal zur Neurohypophyse und andererseits hormonal zur Adenohypophyse. Auch aus der periventrikulären Zone projizieren Neurone zur Hypophyse bzw. zur Eminentia mediana, Vorderseite des Hypophysenstiels, und setzen Hormone aus ihren Axonen zur Adenohypophyse frei. In Folge dessen liegt der mediale und periventrikuläre Hypothalamus im Grenzbereich zwischen endokrinem und neuronalem System und nimmt die Aufgabe eines neuroendokrinen *Interface* wahr. Die laterale Zone unterscheidet keine Kerngebiete. Sie besteht aus diffus angeordneten Neuronen, die von einem medialen Vorderhirnbündel durchzogen werden, das sich wiederum rostral in die basolateralen Strukturen des limbischen Systems und kaudal zu rostralen Strukturen des Mittelhirns fortsetzt. Somit erhält der Hypothalamus afferente Einströme von der Körperoberfläche und aus dem Körperinneren über aufsteigende spinobulboretikuläre Bahnen, die über den Thalamus als auch über das limbische Mittelhirnareal projizieren. Die Koordination von Verhalten und die vegetativ-endokrine Regulation erfolgt durch reziproke Verbindungen mit telencephalen Arealen, die vegetativ-emotionale und kognitive Funktionen besitzen (Amygdala, Nuclei septi, Nucleus interstitialis der Stria terminalis, Hippokampus, präfrontaler und orbitofrontaler Kortex), sowie dem sogenannten limbischen System, welches Stimmung, Motivation, Handlungsbereitschaft sowie Lern- und Gedächtnisprozesse reguliert. Die Insula spielt hierbei als kortikaler Repräsentationsort viszeraler, gustatorischer und nozizeptiver Afferenzen eine Schlüsselrolle für die Stimmung und das Verhalten (Haensch und Jost 2009).

## **1.4 Das kardiale autonome System**

### **1.4.1 Spezielle Erregungsleitung durch autorhythmische Zellen**

Das Signal für die Kontraktion des Herzens entsteht an spezialisierten Herzmuskelzellen. Diese werden als autorhythmische oder Schrittmacherzellen bezeichnet und sind von den kontraktile Herzmuskelzellen zu differenzieren. An diesen Zellen üben Parasympathikus sowie Sympathikus ihren Einfluss aus. Die Depolarisierung der Zellmembranen dieser autorhythmischen Zellen bestimmt die Herzfrequenz. Das umliegende Myokard wird erregt und über die an den Zellgrenzen liegenden *Gap Junctions* wird eine fließende Erregungsweiterleitung gewährleistet. Als primärer Schrittmacher dient der Sinusknoten. Als sekundärer und tertiärer Schrittmacher stehen der AV-Knoten und das Ventrikelmyokard zur Verfügung (Hick 2009).

### **1.4.2 Periphere und zentrale Kontrolle der Herzfunktion**

Sympathische Fasern erreichen das Herz über die Nn. cardiaci. Die Fasern entspringen präganglionären kardialen Neuronen der oberen thorakalen Segmente des RM und ziehen zum Ganglion stellatum. Hier werden sie auf die postganglionären Fasern umgeschaltet. Am Herzen unterscheiden wir die Schrittmacherzellen des sinoatrialen bzw. SA-Knotens, das Vorhofmyokard, den atrioventrikulären bzw. AV-Knoten und das Ventrikelmyokard. Die sympathische Innervation des SA-Knotens hat durch die Erhöhung der Herzfrequenz einen positiv chronotropen Effekt. Die Beeinflussung des AV-Knotens resultiert in einer Beschleunigung der Reizüberleitung (positiv dromotrop). Außerdem führt die Stimulation des Ventrikelmyokards zu einer erhöhten Kontraktilität (positiv inotrop).

Des Weiteren gibt es die lusitrope Wirkung, die die diastolische Ventrikelfüllung durch eine Förderung der Relaxationsgeschwindigkeit des Ventrikelmyokards begünstigt (Hick 2009). Der kardiale Auswurf kann durch die sympathische Stimulation auf über 100% erhöht werden (Guyton et al. 2007). Der Parasympathikus wirkt negativ chronotrop und dromotrop. Er hat keinen Einfluss auf die Herzkammern. Er versorgt vor allem den Sinus- und AV-Knoten sowie die Vorhöfe über die präganglionären Fasern der Rr. cardiaci des N. vagus. Die Herzfrequenz wird hier über den Einfluss des rechten Herzvagus auf den Sinusknoten geregelt. Die atrioventrikuläre Überleitung über den AV-Knoten wird im Gegensatz dazu durch den linken Herzvagus gesteuert (Hick 2009). Der kardiale Auswurf kann durch die vagale Beeinflussung bis auf Null herunter geregelt werden (Guyton et al. 2007).

Das Kreislaufzentrum liegt in der Medulla oblongata und erhält Afferenzen von Druckrezeptoren von Herz und Arterien sowie von Chemorezeptoren über die

Zusammensetzung des Blutes. Die Vermittlung der arteriellen Chemorezeptorreflexe zu den kardiovaskulären Neuronen erfolgt einerseits über das respiratorische Netzwerk und andererseits unabhängig davon (Guyenet 1990, Guyenet 2000). Die Regulation des Herzens und der peripheren Widerstandsgefäße erfolgt hier durch Neuronen in der VLM im unteren Hirnstamm, die Kerngebiete wie die RVLM, die sympathischen, kardiovaskulären Prämotoneurone und Interneuronen sowie die kaudale ventrolaterale Medulla (CVLM) mit ihren erregenden und hemmenden Interneurone umfasst. Die parasymphathischen, präganglionären Kardiomotoneurone befinden sich im NA, in der Nähe des VLM.

Die RVLM als ein sympathischer, kardiovaskulärer, prämotorischer Kern ist für die Vermittlung homöostatischer Reflexe zu den kardiovaskulären, präganglionären Neuronen und für die Aufrechterhaltung der Spontanaktivität der peripheren, sympathischen, kardiovaskulären Neuronen zuständig. Gemeinsam mit dem NTS vermittelt sie zudem Reflexe zu sympathischen kardiovaskulären Neuronen in Folge der Reizung vagaler Afferenzen, Lungenafferenzen und Afferenzen des Gastrointestinaltraktes. Die Reflexwege sind hier jedoch noch unbekannt (Haensch und Jost 2009).

Der obere Hirnstamm, besonders das PAG, der Hypothalamus, die zentralen Kerne der Amygdala, das limbische System und der Neokortex sind für die kardiale autonome Kontrolle von besonderer Bedeutung (Haensch und Jost 2009). Zu den im Neokortex befindlichen wichtigen Arealen zählen der insuläre, der mediale präfrontale, der posteriore orbitale sowie Teile des somatischen motorischen und sensiblen Kortex (Wittling et al. 1998). Die Kontrollzentren projizieren einerseits in den bulbomedullären Nucleus, der für die vagale Kontrolle zuständig ist, und andererseits in präganglionäre sympathische Neurone im RM.

### ***Die zentrale Kontrolle am Beispiel des arteriellen Barorezeptorreflexes***

Die Pressorezeptorregulation und der Ursprung der tonischen Aktivität in den Vasokonstriktorneuronen und sympathischen Kardiomotoneuronen liegt in der RVLM, dem NTS und der CVLM (Abb.1.6). Die phasische Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt über Pressorezeptorreflexe, genauer genommen über Einzelreflexe zu den Vasokonstriktorneuronen, die die Widerstandsgefäße innervieren, und zu den sympathischen und parasymphathischen Kardiomotoneuronen. Kommt es zu einer Reizung der arteriellen Pressorezeptoren führt dies zu einer reflektorischen Hemmung der Vasokonstriktorneurone und der sympathischen Kardiomotorneurone und zu einer Erregung der parasymphathischen Kardiomotorneurone. In Folge dessen kommt es zu einem Abfall des peripheren Widerstandes sowie zur Abnahme des Herzzeitvolumens (durch Abnahme der Herzfrequenz)

und damit zur Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Umgekehrt ist es bei einer Abnahme der Aktivität in den arteriellen Pressorezeptoren (Schmidt et al. 2005).

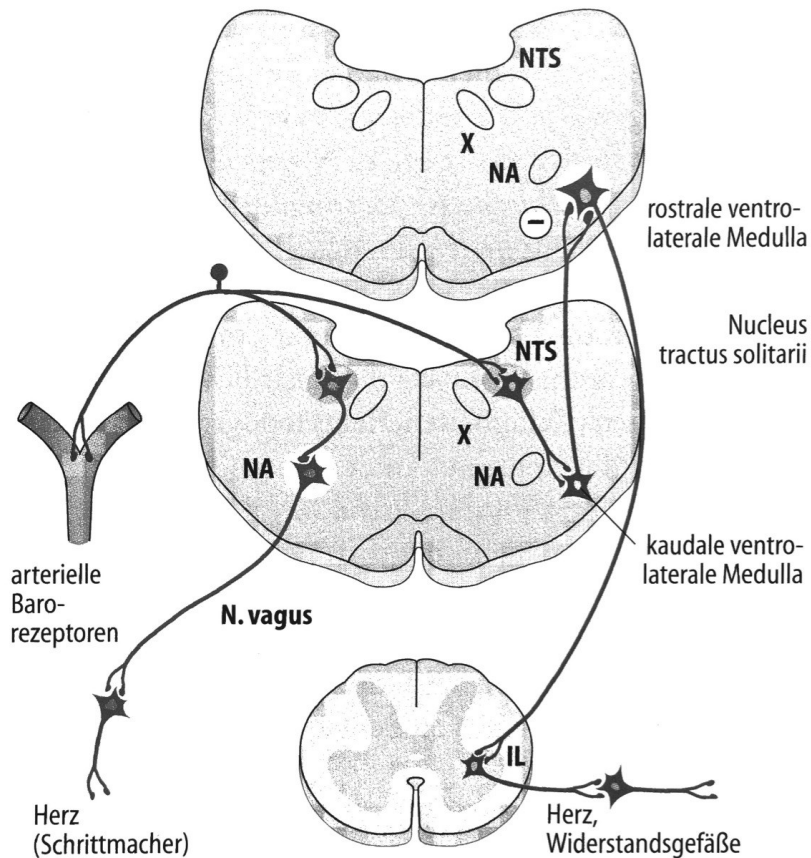


Abb. 1.6 Pressorezeptorreflex. Im Detail kommt es durch arterielle Barorezeptorafferenzen zur Erregung der Neurone des NTS. Diese projizieren zu den Interneuronen der CVLM und hemmen sympathische Prämotorneurone in der RVLM. Andere Interneurone im NTS projizieren zu präganglionären parasympathischen Kardiomotoneuronen im NA und erregen diese bei Reizung der arteriellen Barorezeptoren. Neben dem Neurotransmitter Glutamat spielt hierbei GABA als hemmender Überträgerstoff eine wesentliche Rolle (Burnstock 1992, Schmidt et al. 2005).

### 1.4.3 Die Komorbidität depressiver und kardiovaskulärer Erkrankungen

Schon im Jahre 1937 machte die in New York durchgeführte Studie von Malzberg und seinen Mitarbeitern auf einen signifikanten Zusammenhang von depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen aufmerksam. Sie stellten fest, dass kardiale Erkrankungen bei Patienten mit Melancholie um das 8-fache häufiger vorkamen und die Zahl der Todesfälle um das 6-fache höher lag als in der Allgemeinbevölkerung. Die Untersucher vermuteten, dass 40% der Todesfälle kardial bedingt seien (Malzberg 1937). Sowohl Querschnitt- als auch Längsschnittstudien weisen auf die große Komorbidität von depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen hin (Penninx et al. 2001, Keyes 2005). Die Beziehung

zwischen Depression und Herzerkrankung ist sehr komplex und wechselseitig. Wie sich eine leichte oder schwere Depression auf die kardiale Mortalität bei Probanden mit oder ohne kardiale Erkrankung auswirkt, wurde von Penninx und ihren Mitarbeitern analysiert (Penninx et al. 2001). Mit ihrer Längsschnittstudie über vier Jahre und einem Probandenkollektiv aus 2847 Männern und Frauen mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung haben sie herausgefunden, dass eine Depression unabhängig von der kardialen Vorerkrankung das Risiko für die kardiale Mortalität steigert. Jedoch war das Risiko auf Seiten einer schweren gegenüber einer leichten Depression mehr als doppelt so hoch. Die große Bedeutung einer schweren Depression auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde neben weiteren Studien durch die Metaanalyse von Kooy, der 18 Studien miteinander verglich, bestätigt (Van der Kooy et al. 2007, Carney und Freedland 2009). Die korrelativen Zusammenhänge von der Depression einerseits und von der kardialen Morbidität und Mortalität andererseits, sollten in einem multifaktoriellen Bindungsgefüge gesehen werden (Frasure-Smith und Lespérance 2010). Die kardialen Funktionsstörungen basieren nicht nur auf biologischen Dysregulationen, sondern auch auf emotionalen, motivationalen, kognitiven und interaktiven Ebenen. In diesem Zusammenhang wird von einem dysfunktionalen Verhalten der depressiven Patienten in Form einer *Non-Compliance* hinsichtlich der kardiovaskulären Behandlung, Medikation oder Rehabilitation sowie einem veränderten *Lifestyle*, unter anderem mit Nikotinabusus und Bewegungsmangel, gesprochen (Härter und Schneider 2012). Genetische Einflüsse werden vor allem für Frauen und jüngere Männer beschrieben. Es scheinen Polymorphismen des BDNF- und Serotonintransportergens sowie genetische Variationen der Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), die mit dem Homocystein und der Depression assoziiert ist, eine Rolle zu spielen (Bozzini et al. 2009, Härter und Schneider 2012).

Neben chronischem Stress haben akute Stressereignisse einen Einfluss auf die Ausbildung einer Depression und kardiovaskulärer Erkrankungen. Die überschießende Stressantwort des endokrinen Systems stellt einen der psychobiologischen Pfeiler dar. Dazu zählt die Hyperaktivität der Hypophysen-Nebennieren-Achse mit erhöhter Freisetzung des Corticotropin-releasing Hormons (CRH), Adrenocorticotropins (ACTH) und Kortisols, die die Entstehung eines Hypertonus, einer erhöhten Herzfrequenz, einer Hyperlipidämie, einer Hypercholesterinämie, einer Wundheilungsstörung und einer Atherosklerose fördert (Härter und Schneider 2012). Die Kombination aus erhöhter Herzfrequenz und Kontraktilität sorgt zudem für eine Minderversorgung des Herzmuskels, was die Herzinfarktgefahr erhöht. Der Sauerstoffmangel führt weiterhin zu einer gestörten Gefäßdilatation, die wiederum die

Entwicklung einer Atherosklerose fördert (Pizzi et al. 2010, Ladwig et al. 2011). Weitere Veränderungen werden durch eine dauerhafte, subklinische Erhöhung von Inflamationsparametern wie das Akute-Phase-Protein, die proinflammatorischen Zytokine und das C-reaktive Protein hervorgerufen (Boettger et al. 2010b). Die darauffolgende Aktivierung der Blutgerinnung und der Thrombozyten führt zu einer vermehrten Thrombenbildung in den bereits verengten Herzkranzgefäßen. Darüber hinaus kommt es durch inflammatorische Zytokine sekundär über eine Tryptophandepletion zu einer verringerten Serotoninsynthese im Gehirn. Dies führt zum Auftreten von Depressionen sowie Verschlussereignissen von Gefäßen über eine serotoninvermittelte Dysbalance der Thrombozytenaggregation, der Fibrinolyse und zur Konstriktion der Koronararterien (Möller et al. 2011).

Seit längerem besteht die Annahme, dass die Beziehung zwischen der Depression und kardialer Erkrankungen unter anderem auf einer autonomen Dysbalance beruht, charakterisiert durch eine erhöhte sympathischen und/oder verminderte parasympathische Aktivität (Guinjoan et al. 1995). Die Prävalenzrate einer schweren Depression herzkranker Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK), einem akuten Myokardinfarkt, einer instabilen Angina pectoris, einer Herzinsuffizienz oder einem Zustand nach einer Bypass-Operation wird mit einer Rate zwischen 17 und 20% angegeben (Rudisch und Nemeroff 2003). Im Zusammenhang mit Myokardinfarkten wurde in Erfahrung gebracht, dass bei postmyokardialen Auftreten einer depressiven Episode die Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie das Risiko eines Reinfarktes bis zu einem 8-fachen ansteigt (De Guevara et al. 2004, Dickens et al. 2008). Schon in den ersten 72 Stunden nach einem Myokardinfarkt kann der Patient depressive Symptome entwickeln, denen laut Untersuchungen noch zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt werden (Huffman et al. 2006). Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Carney an 356 Postmyokardinfarkt-Patienten, die zugleich leicht oder schwer depressiv waren, im Vergleich zu nicht depressiven Postmyokardinfarkt-Patienten. Er registrierte eine verminderte HRV im aufgenommen Langzeit-EKG für die depressive Patientengruppe (Carney et al. 2001). Zudem zeigte er in einer weiteren Studie durch die Messung der Variabilität der QT-Intervalle, als Indikator für eine kardiale Repolarisationsschwäche, ein gesteigertes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und eine sekundär gesteigerte Mortalität (Carney et al. 2003). Der Einfluss der antidepressiven Therapie auf die Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten mit einer Depression wurde jüngst durch Angermann und ihre Mitarbeiter untersucht (Angermann et al. 2016). In der placebo-kontrollierten Multizenter-Studie wurde interessanterweise festgestellt, dass durch die

adäquate antidepressive Therapie mit einem SSRI (Escitalopram) weder die Mortalität und Hospitalisierung der herzkranken Patienten signifikant reduziert, noch die depressive Symptomatik signifikant verbessert wurde (Angermann et al. 2016).

Darüber hinaus fand in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an Untersuchungen zu Veränderungen der kardialen autonomen Kontrolle bei unmedizierten schwer depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe mittels der HRV statt. Die Ergebnisse zeigten sich inkonsistent (Rottenberg 2007). So konnte in Untersuchungen in den neunziger Jahren (Rechlin et al. 1994b, Guinjoan et al. 1995) sowie im Rahmen einer späteren Untersuchung, die 40 an einer schweren Depression erkrankte Patienten mit einer gesunden Probandengruppe verglich, eine verminderte parasympathische und erhöhte sympathische Aktivität gezeigt werden (Udupa et al. 2007). Die Veränderungen der autonomen Kontrolle im Sinne einer verminderten parasympathischen Aktivität scheint sogar zeitlich dem Auftreten klinischer Symptome und traditioneller medizinischer Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen vorauszugehen und wird heutzutage als Risikomarker und Frühindikator in der Allgemeinbevölkerung genutzt (Thayer und Lane 2007). Im Gegensatz dazu wurde in einigen Studien im Rahmen der Messungen der HRV keine Dysregulation der autonomen Kontrolle hinsichtlich einer veränderten parasympathischen oder sympathischen Aktivität zwischen einer unmedizierten Patientengruppe mit einer schweren Depression und einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt (Yeragani et al. 1991, Moser et al. 1998, Bär et al. 2004).



## **1.5 Das respiratorische System**

### **1.5.1 Phasen der Atmung**

Im Ruhezustand erfolgen Atembewegungen in einer Frequenz von 10 bis 20 Atemzügen pro Minute. Ein Atemzyklus dauert etwa 3 bis 6 Sekunden. Funktionell besteht die Mechanik der Atmung aus der Ein- und Ausatmung, sodass auf die Einatmungsphase 1 bis 2,5 Sekunden und auf die Ausatemphase 2 bis 3,5 Sekunden entfallen. Im Rahmen dieses Rhythmus sollten die Atembewegungen untereinander koordiniert werden (Schmidt et al. 2005).

Der Atemrhythmus besteht wiederum aus drei Zyklusphasen – der Inspiration, der passiven Expiration (Postinspiration) sowie der aktiven Expiration. Diese sorgen für eine ständige Belüftung der Lunge durch periodische Bewegungen des Brustkorbes und des Zwerchfells. Die Inspiration ist ein aktiver Vorgang, der durch Muskelbewegungen seitens des Zwerchfells und der Zwischenrippenmuskulatur, die zu Druckunterschieden im Thorax führen, hervorgerufen wird.

Diese Atempumpe wird weiterhin durch die Atemhilfsmuskulatur unterstützt. Dazu gehören die Mm. scaleni, die äußere Zwischenrippenmuskulatur und die Mm. pectoralis minor et major. Wenn die Kontraktion der Interkostalmuskulatur nachlässt, beginnt die Ausatemphase. Somit wird das Ausatmen passiv, aber kontrolliert durch die Retraktionskräfte der Lunge und das Erschlaffen des Zwerchfells hervorgerufen. Begleitet wird dies durch die Verengung der Stimmritzen, womit der entstandene Luftstrom zur Phonation genutzt werden kann. In dieser postinspiratorischen Phase erfolgt weiterhin die Anpassung kardio-respiratorischer Funktionen und der Motorik durch die Beeinflussung motorischer Verhaltensweisen, unter anderem durch die Hemmung der Formatio reticularis. Expiratorische Atemhilfsmuskeln wie die Mm. intercostales interni und die Bauchmuskulatur unterstützen den Vorgang der aktiven Ausatmung (Schmidt et al. 2005).

### **1.5.2 Periphere und zentrale Kontrolle der Atmung**

#### ***Der sympathische und parasympathische Einfluss***

Peripher kontrolliert das vegetative Nervensystem die Ausdehnung der Bronchien. Die sympathischen Fasern führen über die oberen Brustganglien in der Inspirationsphase zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur und zu einer Bronchodilatation. Der parasympathische N. vagus, der N. laryngeus recurrens und die Rr. bronchialis bewirken hingegen während der Ruheatmung und Expirationsphase eine Kontraktion der Muskulatur und es kommt zu einer Bronchokonstriktion (Schmidt et al. 2005).

### ***Die Phasen der Atmung und ihre Regulierung durch respiratorische Neuronenklassen***

Das Atemzentrum ist im unteren Hirnstamm in der Formation reticularis in der Medulla oblongata und Pons organisiert (Haensch und Jost 2009). Die respiratorischen Neuronengruppen sind bilateral angelegt und untereinander zu einem Netzwerk verschaltet (Abb.1.7).

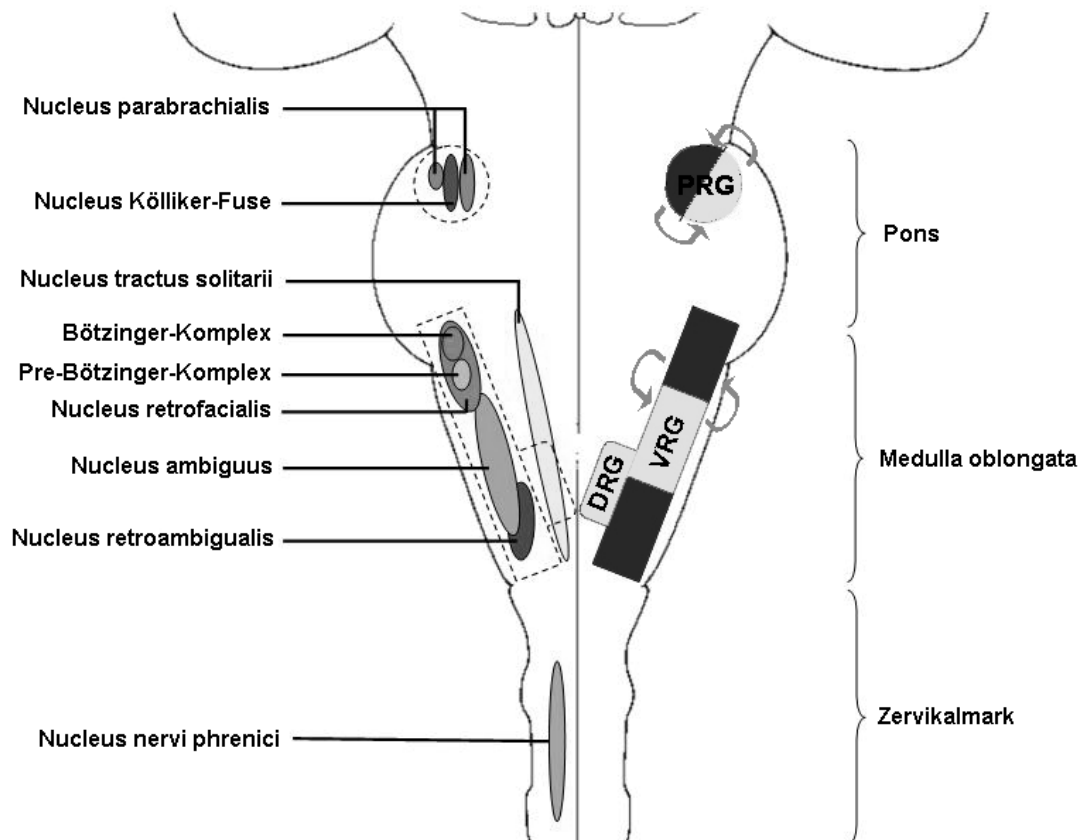


Abb. 1.7 Schematische Übersicht der mit der Atemregulation assoziierten Kerngruppen auf der Ebene des Hirnstammes, auf der linken Seite sind die anatomischen Strukturen und auf der rechten Seite die physiologischen Areale (PRG - pontine respiratorische Gruppe; VGR - ventrale respiratorische Gruppe; DRG - dorsale respiratorische Gruppe; hellgrau - Aktivität während der Inspiration, schwarz - Aktivität während der Expiration) dargestellt, die grauen Pfeile symbolisieren Areale, in denen der Wechsel der Atemphasen erfolgt (Rachow 2011).

Es besteht eine lokale Verbindung zu sympathischen und parasympathischen Neuronen sowie zu zentralen chemosensiblen Arealen, sodass eine funktionelle, synaptische Kopplung mit anderen neuronalen Netzwerken (z.B. kardio-respiratorische Kopplung) ermöglicht wird und die Aktivität vieler autonomer Neurone mit der zentralen Atmung schwankt (respiratorische Rhythmizität) (Feldman und McCrimmon 2008). Dadurch werden aufeinander abgestimmte Funktionsweisen der Versorgungsorgane (Herz, Atmung und Kreislauf) ermöglicht. So wird beispielsweise durch einen erhöhten Sympathikotonus eine vermehrte Herzarbeit und ein erhöhtes Herzzeit- sowie Atemzeitvolumen hervorgerufen (Speckmann 2008).

## Einleitung

Das Atemzentrum steuert die Aktivitäts- und Hemmphasen der Atmung. Eine wesentliche Rolle für die Rhythmogenese der Atmung spielt der PBC und die ventrale respiratorische Gruppe (VRG) (Abb.1.7), die drei, untereinander synaptisch gekoppelte, in einer langen Säule formierte Neuronenklassen (inspiratorisch, postinspiratorisch, expiratorisch) besitzt. Die inspiratorischen Neurone sind im zentralen und die expiratorischen im rostralen als auch im kaudalen Bereich der VRG lokalisiert. Sie erzeugen eine rhythmische Aktivität, die über retikulospinale Bahnen auf respiratorische Motoneurone im RM übertragen wird und stehen mit den Ncl. ambiguus, retroambigualis und retrofacialis (rostraler Bereich = Bötzing-Komplex, kaudaler Bereich = PBC) in Verbindung. Insbesondere vom Ncl. retrofacialis des Bötzing-Komplexes ausgehend, werden im Rahmen der Expiration inspirationsassoziierte Neuronengruppen gehemmt. Die inspiratorischen, postinspiratorischen und expiratorischen Neuronengruppen besitzen je nach Atemphase unterschiedliche Entladungsmuster (Schmidt et al. 2005, Rachow 2011). Die Inspiration beginnt durch die Aktivierung inspiratorischer Neurone, die ihrerseits die Motoneurone der Inspirationsmuskulatur anregen. Die Neuronenpopulation der Inspiration wird nochmals in vier Neuronengruppen unterteilt. Die prä-inspiratorischen Neurone, die sich bereits vor der eigentlichen Inspirationsphase entladen und nachfolgend das Entladungsmuster zunächst langsam und dann schnell abfällt. Die frühen Inspirationsneurone, die schnell ihr Entladungsmaximum erreichen und während der gesamten Inspirationsphase aufrechterhalten. Die spät-inspiratorischen Neurone, die in der späten Phase der Inspiration aktiv werden und die Rampen-Inspirationsneurone, die ein rampenförmig ansteigendes Entladungsmuster zeigen. Über Afferenzen des N. vagus zum PBC wird durch lokalisierte Lungendehnungssensoren die Inspiration gehemmt und die Postinspiration eingeleitet. Die einzigen aktiven Neurone in der Postinspiration sind die Post-Inspirationsneurone, die mit der Entladung am Ende der Inspirationsphase beginnen und diese bis zum Ende der Expiration fortführen. Für einen Moment wird hier das Atemvolumen angehalten. Durch elastische Rückstellkräfte von Lunge und Thorax wird die Expiration über Expirationsneurone eingeleitet, die schlussendlich durch eine Aktivierung der Expirationsmuskulatur in die aktive Phase der Expiration übergeht (Speckmann 2008).

### ***Die Modulation der Rhythmogenese der Atmung***

Neben der uns bereits bekannten VRG sind modulierende, respiratorische Neurone in der dorsalen (DRG) und pontinen respiratorischen Gruppe (PRG) sowie im Locus coeruleus formiert. Diese sind primär nicht an der Rhythmogenese beteiligt (Schmidt et al. 2005). Die Neuronenklassen liegen zwischen dem Abgang des N. glossopharyngeus (IX) und dem zweiten Zervikalsegment inmitten der Formatio reticularis der Medulla oblongata (Abb.1.7).

Die DRG liegt dorsomedial als Untereinheit bzw. in den ventralen Kernen des NTS. Hier befinden sich reticulospinale Ausgangs-Neurone sowie Interneurone, die aufgrund ihrer afferenten Zuflüsse, unter anderem aus den Nervi vagi und glossopharyngei, für die Steuerung von Atem- und Kreislaufreflexen eine wesentliche Rolle spielen (Hick 2009).

Die Nervenzellen der PRG liegen in den Nuclei parabrachialis medialis und der Kölliker-Fuse in den dorsolateralen Anteilen der Brückenregion der Pons. Diese Neurone besitzen überwiegend hemmende Einflüsse auf das medulläre Atemzentrum und generieren atemphasenassoziierte Entladungen (Richter 2007), sodass der Ausfall dieser mit einer Störung der Postinspiration und des Atemrhythmus verbunden scheint. Genau genommen wird für die PRG eine koordinierende Funktion für die Umschaltung von In- und Expiration in Abhängigkeit der Integration von Signalen aus supramedullären Arealen und der Formatio reticularis beschrieben (Lee et al. 1976, Schmidt et al. 2005).

Der Locus coeruleus besitzt vor allem Neurone, die zur zentralen Chemosensibilität beitragen. Durch die erregenden Zuflüsse der Chemorezeptoren, den erregenden bzw. hemmenden Einfluss der Formatio reticularis, des übergeordneten Hypothalamus und dem Kortex sowie die Integration durch synaptische Kopplungen mit anderen autonomen Systemen wird eine optimale Anpassung und Regulation der Atmung des menschlichen Organismus erreicht. In Folge dessen werden einerseits über reticulospinale Efferenzen der respiratorischen Hinstammneurone Alpha-Motoneurone der kontralateralen Atemmuskulatur und andererseits über basale Hirnnerven die Schlundmuskulatur, die für die Weitstellung der oberen Atemwege sorgen, angesteuert (Schmidt et al. 2005).

### **1.5.3 Die Komorbidität depressiver und respiratorischer Erkrankungen**

Redewendungen wie „Ich hielt vor Schreck den Atem an“, „Ich ersticke fast an meinen Sorgen“ oder „Ich mache meinem Ärger Luft“ verdeutlichen einen Zusammenhang zwischen Emotionen und der Atmung. Die Beziehung zwischen einer veränderten Atmung und der Depression wird häufig als reziprok beschrieben, d.h. die Depression kann zu körperlichen Beschwerden wie einer Dyspnoe führen (Martinez-Moragon et al. 2003, Neuman et al. 2006) oder tritt sekundär als Folge dieser als symptomatische Depression auf (van Manen et al. 2002). In Querschnittsstudien wurde die Beziehung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression und respiratorischen Symptomen untersucht (Janson et al. 1994, Martinez-Moragon et al. 2003). Hier zeigten sich Korrelationen zwischen depressiver und Asthma-assoziierten Symptomen, wie einer aktivitätsbezogenen Dyspnoe und mit dem Erwachen verbundenen Attacken der Atemnot. Diese konnten jedoch nicht objektiv in Form einer

diagnostizierten asthmatischen Erkrankung verifiziert werden (Janson et al. 1994). Die Längsschnittstudie von Neuman et. al legte erstmals den Fokus auf die Untersuchung der Veränderung der Atmung im Zusammenhang mit der Entwicklung depressiver Symptome über einen Zeitraum von neun Jahren. Auch sie konnten eine Korrelation zwischen der Entwicklung einer Dyspnoe in Folge depressiver Symptome feststellen (Neuman et al. 2006). Zu den wichtigsten pulmonalen Erkrankungen zählen das Asthma bronchiale, die Mukoviszidose, die Sarkoidose und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Sie gehen in einem hohen Ausmaß mit sekundären Depressionen einher (Möller et al. 2011). Die Prävalenzrate von Depressionen beträgt für das Asthma bronchiale 20% und liegt bei der COPD bei bis zu 42% (Putman-Casdorph und McCrone 2009). Es besteht vor allem ein Zusammenhang mit dem Nikotinabusus als Ursache für die Mehrheit der COPD-Fälle (Rabe und Anzeto 2007) und als verstärkendem Faktor für die Entwicklung einer Depression. Besonders älteren Patienten mit Dyspnoe im Rahmen respiratorischer Störungen wird eine besonders auffällige depressive Verstimmung zugesprochen, wobei dem gestörten Schlafrhythmus, der ausgeprägten funktionellen Behinderung und den möglichen hypoxischen Effekten eine prädisponierende Rolle zugesprochen wird (Thompson und Sullivan 2006). Weitere, in einem multifaktoriellen Konnex stehende, ätiologische Aspekte von Depressionen in Verbindung mit Lungenerkrankungen, sind neurobiologische Faktoren wie die dysfunktionale Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die proinflammatorischen Einflüsse, der verstärkte oxidative Stress, die serotonerge Dysfunktion und die Dysregulation des ANS (Van Lieshout et al. 2009). Darüber hinaus spielen medikamentöse Therapeutika mit depressiogenem Potenzial, wie beispielsweise das Theophyllin, die Anticholinergika, die Beta-2-agonistischen Bronchodilatoren und die Kortikosteroide eine Rolle (Thompson und Sullivan 2006). Hinsichtlich der autonomen Dysregulation gibt es verschiedenste Erklärungsansätze im Zusammenhang pulmonaler Erkrankungen mit Depressionen. So wird bei Patienten mit einer asthmatischen Erkrankung eine verminderte Sensitivität auf eine adrenalinbedingte Bronchodilatation bzw. eine bronchiale Überreaktivität auf cholinergische Medikamente postuliert (Lewis et al. 2006). Andererseits stellten Studien in Verbindung mit einer schweren Depression eine cholinerge Dominanz für Asthmatiker fest (Janowsky et al. 1974, Galil 2000), die auch in der Untersuchung von Furey und seinen Mitarbeitern, welche einen antidepressiven Effekt von Scopolamin bei depressiven Patienten feststellten (Furey und Drevets 2006), beschrieben wurde. Im Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen für die kardiale Regulation in Assoziation mit einer schweren Depression, die eher für eine verminderte parasympathische

und eine gesteigerte sympathische Aktivität sprechen, kann dies einerseits als eine unabhängige Kontrolle der Atmung und des Herzens durch das periphere autonome Nervensystem gedeutet werden (Lewis et al. 2006), oder ist andererseits durch eine bestehende Komorbidität mit Angsterkrankungen und damit einhergehender erhöhter sympathischer Aktivität bedingt (Barton et al. 2007).

Das kardiovaskuläre System ist eng mit dem Atemzentrum verbunden, aufgrund der Lokalisation von beiden in der Medulla oblongata und ihrer synaptischen Verknüpfungen. Die Atmung besitzt einen wesentlichen Einfluss auf die kardio-vagale Kontrolle. So kommt es während der Inspiration zu einer Reduktion der kardio-vagalen Kontrolle und zu einem Anstieg der Herzfrequenz, welche wiederum bei der Expiration ansteigt und die Herzfrequenz sinkt. Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) wurde in verschiedensten Studien untersucht (Rottenberg 2007), die zum Teil eine verminderte RSA und somit eine verminderte parasympathische Aktivität bei depressiven Patienten (Dalack und Roose 1990, Rechlin et al. 1994b) beschrieben, sowie keinen signifikanten Unterschied zwischen einem depressiven Patienten- und einem gesunden Probandenkollektiv zeigten (Moser et al. 1998, O'Connor et al. 2002). Dies kann durch die Variabilität verschiedener Parameter wie der Modulation der Größe des Probandenkollektivs, die antidepressive Medikation, die Geschlechterdifferenzen oder die Heterogenität der Depression bedingt sein (Rottenberg 2007). Eine weitere Verifizierung der kardio-respiratorischen Kopplung stellt die Anwendung nicht linearer Parameter wie der ApEn, insbesondere der crossApEn, die den Vergleich von zwei Variablen in einem Netzwerk hinsichtlich ihrer Asynchronizität ermöglicht, dar. Wenn die Assoziation beider Systeme (Herz, Atmung) stark ist, resultiert dies in kleineren crossApEn-Werten, wohingegen sich eine erhöhte Komplexität zwischen zwei Signalzeitserien in größeren crossApEn-Werten äußert (Pincus et al. 1996, Pincus 2000). Die Veränderung der Atmung und Atemregulation im Rahmen einer schweren depressiven Erkrankung ist eine präsente Thematik, die weiteren Untersuchungen bedarf.

## **2 Ziele der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war es die Modulation des autonomen Nervensystems hinsichtlich der Herz- und Atemregulation sowie der kardio-respiratorischen Kopplung bei unmedizierten Patienten mit einer schweren Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. Es soll die Hypothese geprüft werden, dass nicht nur die kardiale, sondern auch die respiratorische Kontrolle und die kardio-respiratorische Kopplung in der Depression einer autonomen Dysregulation im Sinne eines verminderten parasympathischen Einflusses unterliegen.

Zunächst soll durch die Anwendung linearer Messverfahren der HRV die Beurteilung der Regulation des kardialen autonomen Systems ermöglicht und die Ergebnisse im Rahmen der bisherigen Studienlage diskutiert werden.

Des Weiteren soll die Erhebung der Atemparameter Aufschluss über Veränderungen der Atmung geben. Da Regelkreise des autonomen Nervensystems durch die Atmung moduliert werden, soll durch die Berechnung der respiratorische Sinusarrhythmie der Einfluss der Atmung auf die Herzratenvariabilität beurteilt werden.

Zudem soll durch die Anwendung von Komplexitätsparametern die Regularität der Herzfrequenz und der Atmung sowie die kardio-respiratorische Kopplung geprüft werden, um wiederum Rückschlüsse auf eine mögliche Dysfunktionalität zugrunde liegender Regulationsmechanismen des ANS ziehen zu können.

Darüber hinaus sollen die analysierten kardialen und respiratorischen Parameter mit den klinisch-vegetativen Symptomen, erhoben im ANS-Score, sowie mit der Schwere der Depression, erhoben mittels BDI und HAMD, korreliert werden. Dies soll Aufschluss über einen möglichen Zusammenhang zwischen klinischen Ausprägungen der Depression und den pathophysiologischen Veränderungen ermöglichen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Probandenkollektiv

Parameter	Kontrollen	Patienten
Probandenanzahl	18	18
Männlich / Weiblich	7/11	6/12
Alter (in Jahren, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	$\bar{x}$ 42.22 $\pm$ 14.62	$\bar{x}$ 43.83 $\pm$ 14.02
Body-Mass-Index	$\bar{x}$ 24.95 $\pm$ 3.88	$\bar{x}$ 26.89 $\pm$ 5.23
Bildung		
8 Jahre Schule	0	1
10 Jahre Schule	7	11
12 Jahre Schule (A-Level)	11	6
Universitäre Ausbildung	11	6
Raucher / Nicht-Raucher	6/12	6/12
< 5 Zigaretten / Tag	3	1
5-10 Zigaretten / Tag	1	2
> 10 Zigaretten / Tag	2	3
Kaffeekonsum		
Ja	15	16
Nein	3	2
Sport		
Nein	6	9
< 2h / Woche	5	3
2-5h / Woche	5	6
> 5h / Woche	2	0
Depressionsskalen		
BDI	n.a.	$\bar{x}$ 28.06 $\pm$ 12.77
HAMD	n.a.	$\bar{x}$ 26.78 $\pm$ 7.23

Tab. 3.1 Zusammenfassung der deskriptiven und klinischen Parameter.



### 3.1.1 Patientengruppe

An der Untersuchung beteiligten sich 18 Patienten im Alter von 19 bis 66 Jahren. Das Patientenkollektiv wurde durch zwölf Frauen und sechs Männer mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren repräsentiert. Während des Zeitraums der Studie befanden sich alle Patienten in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Jena. Die Patienten konnten entweder vier Wochen vor dem Klinikaufenthalt ein Antidepressiva-freies Intervall vorweisen (n=5) oder haben noch nie in ihrem Leben psychotrope Medikamente eingenommen (n=13). Die Diagnose einer Depression wurde durch die an der Klinik für Psychiatrie tätigen Psychiater gestellt. Eine Depression wurde diagnostiziert, wenn die Kriterien des DSM-IV für *major depressive disorder* (MDD), erhoben durch das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) (First et al. 1997), erfüllt wurden. Um die Schwere der Depression zu quantifizieren und die Psychopathologie zu beurteilen wurden jeweils vor den Messungen Fragebögen wie das von A.T. Beck entwickelte *Beck Depressions Inventory* (Beck et al. 1961) und die von M. Hamilton erstellte Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1960) eingesetzt.

### 3.1.2 Kontrollgruppe

Entsprechend der Gesamtheit der Patienten rekrutierten wir 18 Kontrollen im Alter von 20 bis 68 Jahren, sowie elf Frauen und sieben Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 41 bzw. 43 Jahren. Während der Rekrutierung wurde auf die Übereinstimmung hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des *Body Mass Index* (BMI), der Rauchgewohnheiten sowie der schulischen Ausbildung geachtet. Die Einnahme von Medikamenten bzw. interagierenden Medikamenten wurde ausgeschlossen. Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte zeitnah zu den Patientennmessungen und mittels einer der Arbeitsgruppe zur Verfügung stehenden Datenbank oder durch dafür verantwortliche wissenschaftliche Mitarbeiter.

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

Die Teilnahme an der Studie setzte unter anderem voraus, dass keine gastrointestinalen Erkrankungen wie ein Ulcus, eine Gastritis, ein gastroösophagealer Reflux, eine Darmerkrankung oder ein stattgehabter gastrointestinaler chirurgischer Eingriff vorlag. Darüber hinaus achteten wir darauf, dass Probanden mit nachweislich schwerwiegenden Erkrankungen des peripheren Nervensystems, des Herz- und Kreislaufsystems, mit endokrinologischen Störungen oder einem Drogen- oder Alkoholabusus an der Studie nicht teilnahmen. In der Kontrollgruppe wurde das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung

sowie die Einnahme von Medikamenten bzw. interagierenden Medikamenten ausgeschlossen. Die Patienten haben vor dem Klinikaufenthalt vier Wochen keine Antidepressiva oder noch nie in ihrem Leben psychotrope Medikamente eingenommen. Die zwei Probandengruppen wurden dazu angehalten zu der Messung nüchtern zu erscheinen, kein Koffein zu sich zu nehmen und Nikotin zu vermeiden. Die Kontroll- und Patientengruppe wurden vor der Untersuchung mündlich sowie schriftlich über Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki erfolgte, informiert. Sie gaben ihr Einverständnis durch das Unterschreiben eines von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena erstellten Protokolls.

### **3.2 Versuchsaufbau und -durchführung**

#### **3.2.1 Versuchsplan**

Wir führten eine Querschnittsstudie ohne Messwiederholung zur Untersuchung vegetativer Parameter des Herzens und der Atmung bei einer depressiven Patientengruppe, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, durch. Der Aufbau der Messung wurde standardisiert und erfolgte bei jeder Versuchsperson in gleicher Reihenfolge. Die Versuchsdurchführung umfasste die Erhebung von Fragebögen und persönlichen Daten sowie die Durchführung der Messung.

#### **3.2.2 Versuchsdurchführung**

Die Untersuchung der Patienten- und Kontrollgruppe fand in der Klinik für Psychiatrie in Jena statt. Die Laborräume erfüllten Voraussetzungen wie Ruhe und Wärmekomfortabilität mit 22 bis 24°C. Die Rekrutierung der Patienten fand mit Unterstützung der Psychiater und die der Probanden mit Hilfe spezieller Datenbanken und wissenschaftlicher Mitarbeiter statt. Die Patienten wurden spätestens ein bis zwei Tage vor der Messung aufgeklärt. Am Tag der Versuchsdurchführung mussten die Probanden morgens nüchtern erscheinen. Den Probanden wurde zum Bearbeiten der benötigten Fragebögen ein ruhiger Raum zur Verfügung gestellt. Die zuvor durch einen qualifizierten Mitarbeiter der Psychiatrie durchgeführte Hamilton Depressionsskala wurde den Unterlagen beigelegt. Die Probanden bekamen für die Messung eine elektrokardiografische(EKG)-Ableitung an die Extremitäten und einen Atemgurt angelegt. Die zu Untersuchenden wurden gebeten, sich – auf dem Rücken liegend – so wenig wie möglich zu bewegen, regelmäßig zu atmen und weder zu reden noch einzuschlafen. Die Signale wurden 20 Minuten lang aufgezeichnet. Das Elektrokardiogramm (*High Resolution*, 1000 Hz) sowie die Atemfrequenz wurden über ein FAN-System (Schwarzer, *Germany*) aufgenommen. Der Untersucher befand sich während der gesamten Messung im Raum.

### **3.3 Untersuchungsgeräte und -materialien**

#### **3.3.1 Untersuchungen mit dem FAN-System**

##### ***Messung der Herzratenvariabilität***

Das zur Bestimmung der HRV eingesetzte Messinstrument ist die EKG-Ableitung. Sie erlaubt eine genaue und aktuelle Bestimmung des physiologischen Biosignals – der Herzfrequenz. Es gibt die Möglichkeit EKG-Signale über die Extremitäten-, Brust- oder Thoraxableitung aufzunehmen. In der vorliegenden Studie wurde die Extremitätenableitung mit Hilfe von Ag/AgCl- Spotelektroden verwendet.

Um Aussagen über die HRV gewinnen zu können, sollte am ruhig liegenden Probanden eine EKG-Aufzeichnung über mindestens fünf Minuten durchgeführt werden (Ziemssen et al. 2002). Innerhalb unserer Studie führten wir eine Kurzzeit-HRV-Messung (Mück et al. 2012) mit Hilfe des EKGs (*High Resolution*, 1000 Hz) mit einer Dauer von 20 Minuten durch (*Fan Study*® System, Schwarzer, Germany). Nach den Messungen konnte eine R-Zacken-Detektion mit anschließender RR-Intervallberechnung durchgeführt werden, um möglichst alle Artefakte durch geeignete Algorithmen auszuschließen. Daraufhin konnte die Darstellung eines sogenannten Tachogramms erfolgen. Da nach den Messungen meist eine große Datenmenge von Rohdaten vorlag, folgte die statistische Auswertung mit geeigneten Methoden, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden sollen.

##### ***Messung der Atemfrequenz***

Die Messung der Atemfrequenz erfolgte simultan zu der zuvor beschriebenen EKG-Aufnahme über ein Atemgurt (*Fan Study*® System, Schwarzer, Germany). Den Probanden wurde der Gurt direkt unterhalb des Brustkorbes angelegt.

#### **3.3.2 Fragebögen**

##### ***Erfassung des somatischen Beschwerdebildes – der ANS-Score***

Um die klinisch-autonome Symptomatik mit kardialen und respiratorischen Parametern korrelieren zu können, haben wir einen *Autonomic Nervous Symptom-Score* (ANS-Score (Ruhland et al. 2008)) erhoben (Anhang 8.1). Dieser dient der Dokumentation eines vegetativen Ist-Zustandes und ermöglicht es Veränderungen hinsichtlich körperlicher Symptome zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv zu ermitteln.

Unsere Arbeitsgruppe entwickelte mit diesem Fragebogen eine Variable des ANS. Symptome wie Völlegefühl, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit,

Verstopfung, Durchfälle, Bauchkrämpfe, Herzrasen, starkes Schwitzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen sowie das Vorliegen von Gallensteinen oder Herzrhythmusstörungen und Fragen bezüglich eines Magengeschwürs, Herzinfarkts oder Schlaganfalls waren Inhalt des Beschwerdekataloges.

Die auszuwählenden Schweregrade der Beschwerden wie Völlegefühl, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Gallensteine, Verstopfung, Durchfälle, Bauchkrämpfe, Herzrhythmusstörungen, Herzrasen, starkes Schwitzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen wurden verschlüsselt (0 = nein, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer). Entsprechend der Verschlüsselung wurden die Punkte vergeben. Andere Erkrankungen wie Magengeschwür, Herzinfarkt oder Schlaganfall wurden durch Einfachantworten (ja oder nein) beantwortet. Die Gesamtsumme ergab den ANS-Score.

### ***Erfassung des psychiatrischen Zustandes bzw. der Schwere der Depression***

Um den psychiatrischen Zustand bzw. die Schwere der Depression erfassen zu können, verwendeten wir einen Selbstbeurteilungsfragebogen – das Beck Depressionsinventar (BDI) (Anhang 10.2) – und ein Fremdbeurteilungsinstrument – die Hamilton Depressionsskala (HAMD) (Anhang 10.3).

Das BDI wurde 1961 von A.T Beck entwickelt (Beck et al. 1961). Der Fragebogen beinhaltet 21 Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten (0 bis 3), welche die Intensitätsqualitäten widerspiegeln. Es können der Reihenfolge nach Aussagen über traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklage, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialen Rückzug/ Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Schlafstörungen, Arbeitsunfähigkeit, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust getroffen werden. Zusammenfassend können aus den Items 1 bis 13 vorrangig Aussagen psychischer, und aus den Items 14 bis 21 physischer Natur geschöpft werden. Wir führten den Test als Einzeltest in der *Paper-Pencil*-Methode durch. Der zeitliche Bezugsrahmen entsprach den vorausgegangenen zwei Wochen. Die Werte wurden addiert und bei zwei Aussagen zu einem Item wurde der höhere Wert verrechnet. Für die Schweregrade der Depression sind verschiedene *Cut-off*-Werte angegeben. Eine minimale Depression wird durch einen Punktebereich von 0 bis 13, eine leichte durch 14 bis 19, eine mittelgradige durch 20 bis 28 und eine schwere durch 29 bis 63 Punkten definiert.

Die als objektiver Test bevorzugte HAMD (Hamilton 1960) diente unter anderem zur Quantifizierung depressiver Zustände und war ein Bestandteil der Erhebung von Teilaspekten des psychopathologischen Befundes. Der Fragebogen wurde während eines maximal 30-

minütigen Interviews mit dem zeitlichen Bezugsrahmen der letzten zwei Wochen durchgeführt. Das Ziel war es, hinsichtlich der 21 Items, die den klinischen Depressionssymptomen entsprechen, eine Schweregradeinschätzung vorzunehmen. Folgende Depressionssymptome sind Inhalt des Fragebogens: depressive Stimmung, Suizid, Schlafstörungen, Beeinträchtigung von Arbeit und Interessen, Verlangsamung von Artikulationsarten, der Motorik oder Konzentration, Agitationen, Angst und Angstsymptomatik, gastrointestinale Beschwerden, generelle körperliche Beschwerden, Libido, Menstruation, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Depersonalisation, Derealisation, Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Zwangs- und Wahnsymptome. Dieser Fragebogen beinhaltet einige Besonderheiten. Die Items 17 bis 21 fordern zum Beispiel den Beurteiler auf beschriebene gestische, mimische, inhaltliche sowie stimmliche Auffälligkeiten zu beachten und seine Einschätzung daran zu orientieren. Bei den restlichen Aussagen, bis auf das Item 18, kann der Interviewer zwischen den Antwortmöglichkeiten „nicht vorhanden“ bis „schwer“ oder „extrem schwer“ wählen. Des Weiteren werden verschiedene Skalenkategorien wie die fünfstufige (0 bis 4, 9 Items), die vierstufige (0 bis 3, Item 20) und die dreistufige Urteilsskala (0 bis 2, restliche Items) unterschieden. Innerhalb der fünfstufigen Skala finden wir folgende Zuteilungen: 0 = nicht vorhanden, 1 = fragliche bis milde Ausprägung, 2 = milde bis mäßige Ausprägung, 3 = mäßig bis schwere Ausprägung, 4 = sehr schwere Ausprägung. Die vierstufige Skala repräsentiert extreme Symptomatiken und die dreistufig skalierten Items weisen ein Rating wie „0 = fehlend“, „1 = wahrscheinlich bis milde“ und „2 = eindeutig“ auf. Die Durchmischung der Skalenkategorien erschwert den Vergleich der Ausprägungsgrade verschiedener Symptome. Andererseits bietet es die Möglichkeit einen Gesamtscore zu berechnen und Faktorenscores zu ermitteln. Eine erreichte Punktzahl von 12 bis 18 steht für eine leichte Depression, 18 bis 25 für eine mittelgradige Ausprägung und bei mehr als 25 Punkten für eine schwere Depression (Hamilton 1960).

### 3.4 Beschreibung der Analysemethoden

Analysemethode	Parameter		Einheit	Definition
HRV	Herzfrequenz	HF	$\text{min}^{-1}$	Herzschläge pro Minute
	Standardabweichung	SDNN	ms	Gesamtvariabilität der Herzrate
	Variationskoeffizient	VC	%	Variationskoeffizient der RR-Intervalle
	Root mean square of successive differences	RMSSD	ms	Parasympathischer Wert der Zeitdomäne
	Niedrige Frequenz	LF	$\text{ms}^2$	Sympathischer Wert der Frequenzdomäne mit vagalen Einfluss
	Hohe Frequenz	HF	$\text{ms}^2$	Parasympathischer Wert der Frequenzdomäne
	Niedrige Frequenz/ Hohe Frequenz	LF/HF		Sympathovagale Balance
	Respiratorische Sinusarrhythmie	RSA		Sympathovagale Balance
Atmung	Atemfrequenz	AF	$\text{min}^{-1}$	Atemzüge pro Minute
	Inspirationszeit	$t_i$	s	Zeit des inspiratorischen Anteils des Atemzyklus
	Expirationszeit	$t_e$	s	Zeit des expiratorischen Anteils des Atemzyklus
	Inspiration/ Expiration- Ratio	$t_i / t_e$		Ratio der Inspirations- und Expirationszeit
Approximative Entropie	ApEn Herzfrequenz	ApEn <sub>RR</sub>		Approximative Entropie der Herzfrequenz
	ApEn Atemfrequenz	ApEn <sub>Atmung</sub>		Approximative Entropie der Atemfrequenz
	crossApEn	crossApEn		Kopplung zwischen Herz- und Atemfrequenz

Tab. 3.2 Die für die Studie verwendeten Parameter.

### 3.4.1 Analyse der Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) ist eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität und eine Kenngröße für die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus an äußere und innere Belastungsfaktoren. Sie spiegelt die Aktivität der sympathischen und parasympathischen Komponenten des ANS auf den Sinusknoten des Herzens wider. Die Gesamtsumme der Variationen sowohl der Herzfrequenz als auch der RR-Intervalle (Intervalle zwischen QRS-Komplexen normaler Sinusdepolarisationen) kann unmittelbar dargestellt werden. Der Effekt des Parasympathikus auf den Sinusknoten und somit auf die Herzaktion wird als direkt und kurzfristig (phasisch) beschrieben. Es werden reflektorische Veränderungen sowie die afferenten Signale der arteriellen Barorezeptoren und des respiratorischen Systems umgesetzt. Der Sympathikus hingegen reagiert typischerweise auf physischen und mentalen Stress. Er besitzt eine langfristige (tonische), modulierende Wirkung auf den Schrittmacher des Herzens (Esperer et al. 2003). Nach heutigem Wissensstand spiegelt eine Verminderung der HRV ein sympathovagales Ungleichgewicht mit einem dominierenden Sympathikus und einer Erniedrigung der vorwiegenden Kontrolle über den Parasympathikus wider (Goldberger und Ng 2010).

Ein *Task Force* für die Erarbeitung der definitiven und repräsentativen Darstellung wurde unter anderem durch die *European Heart Society* und die *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (Malik 1996) gestellt. Zur Bestimmung der HRV werden die Methoden der Frequenzanalyse (*frequency domain*) und der Zeitanalyse (*time domain*), die zu den linearen Messmethoden gezählt werden und auf dem Prinzip der Vermessung der einzelnen RR-Abstände in der EKG-Aufzeichnung beruhen, genutzt. Zwischen diesen Analysemethoden wurden interessanterweise Korrelationen bzw. Messungen gleicher physiologischer Phänomene, vor allem bei 24-stündigen Messungen, beschrieben (Goldberger und Ng 2010). So entspricht die zu der Zeitanalyse gehörende Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDNN) mathematisch der *Total Power* der Frequenzanalyse, während der RMSSD in hohem Maße mit der hohen Frequenz der Frequenzdomäne korreliert (Birkhofer et al. 2005). Auch auf nicht linearen Systemen basierende Messmethoden werden gern zur Bestimmung der HRV herangezogen, zum Beispiel die Poincaré-Plots (Voss et al. 2006, Huikuri et al. 2009).

Zu Beginn der Berechnung der Parameter der HRV steht die Generierung eines RR-Tachogramms (Abb.3.1). Hierfür werden nach der EKG-Aufnahme über das FAN-Gerät die R-Zacken, als Zeichen für den Beginn einer jeden Kammerkontraktion, aus dem EKG-

Rohsignal durch eine Hochpassfilterung detektiert. Daraufhin können die RR-Intervalle, der Abstand zwischen zwei R-Zacken, berechnet werden.

Des Weiteren ist es wichtig, dass der Kalkulation der HRV-Indizes nur normale, elektrische Herzaktionen zugrunde liegen. Aus diesem Grund müssen auftretende supra- und ventrikuläre Extrasystolen aus dem Rohsignal ebenfalls herausgefiltert werden. Somit kann sichergestellt werden, dass als Berechnungsgrundlage eine Zeitreihe mit ausschließlich RR-Intervallen verwendet werden kann (Esperer et al. 2003). In Folge dessen ein Rhythmogramm, Histogramm oder Streudiagramm erstellt werden kann.

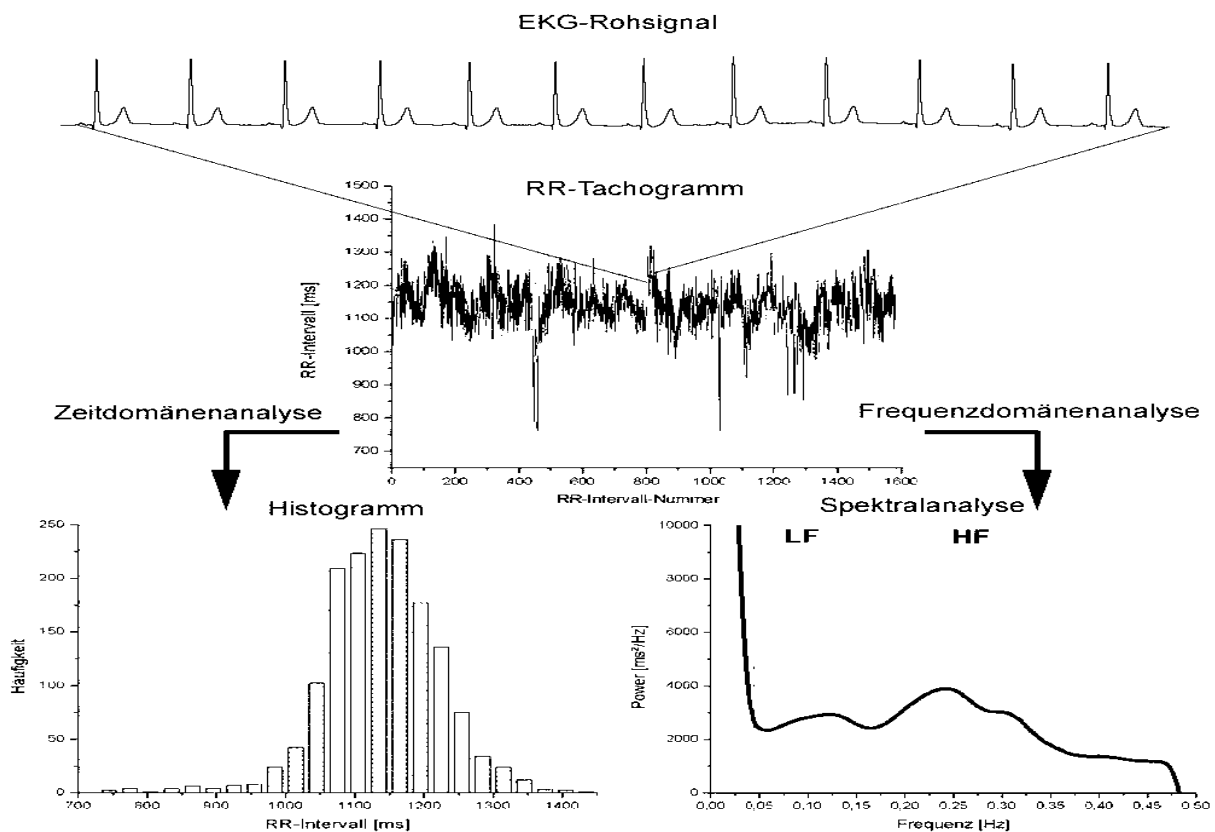


Abb. 3.1 Untersuchung der HRV. Aus dem EKG-Rohsignal wird zu Beginn ein RR-Tachogramm erstellt, nachfolgend kann die Häufigkeit einzelner RR-Intervalle mittels der Zeitanalysen als Histogramm oder durch die Spektralanalyse die einzelnen Frequenzanteile bestimmt und dargestellt werden (Rachow 2011).

### ***Frequenzanalyse (frequency domain) der HRV***

Die Variabilität der Herzschlagfolge wird in verschiedene Frequenzbereiche eingeteilt. Die zeitlichen Abstände von einem Herzschlag zum nächsten liefern die Grundlage, um für jeden Frequenzbereich die Leistung zu berechnen. Erzielt wird dies, indem der Zeitabstand zwischen zwei Herzschlägen mit sich selbst multipliziert wird und alle so errechneten Werte eines Frequenzbereiches summiert werden (ms<sup>2</sup>). Die Frequenzen werden in der Einheit Hertz (Hz) angegeben. Ein Hz ist gleichzusetzen mit einer Schwingung pro Sekunde. Mit Hilfe der



*Power Spectral Density* (PSD) können die EKG-Signale in Frequenzbänder zerlegt werden (Appelhans und Luecken 2006) (Abb.3.1). Die Berechnung der PSD erfolgt durch parametrische und nicht-parametrische Verfahren (Malik 1996). Eine in unserer Studie angewandte Methode ist die *Fast Fourier Transformation* (FFT), die den nicht-parametrischen Verfahren zuzuordnen ist. Durch die Anwendung dieser Methode kann das HRV-Signal in verschiedene Frequenzkomponenten zerlegt werden (Tab.3.3).

Frequenz	Parameter	Frequenzbereich
Hohe Frequenz/ high frequency	HF	0.15 bis 0.40Hz
Niedrige Frequenz/ low frequency	LF	0.04 bis 0.15 Hz
Sehr niedrige Frequenz/ very low frequency	VLF	0.0033 bis 0.04 Hz
Ultranielrige Frequenz/ ultra low frequency	ULF	<0.0033Hz
Quotient aus niedriger und hoher Frequenz	LF/HF	1,5-2

Tab. 3.3 Die verschiedenen Frequenzbänder.

In dem resultierenden HRV-Spektrum werden die einzelnen Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichten gegen die Frequenz aufgetragen. Durch die Analyse der einzelnen Frequenzbänder können Aussagen über die *Total Power* der HRV, die einzelnen Frequenzanteile sowie die sympathovagale Balance getroffen werden (Esperer et al. 2003). Sympathische Aktivierungen führen zu einer Erniedrigung und parasympathische zu einer Erhöhung der *Total Power*. Es ist ein Einfluss der vagalen Aktivität auf alle Frequenzbereiche beschrieben, jedoch ist die *high frequency* (HF) hinsichtlich der parasympathischen Aktivität besonders hervorzuheben. Die HF spiegelt die respiratorisch bedingte, zentral vermittelte, kardio-vagale Modulation wider (Novak et al. 1997) und variiert in ihrem Maximum mit der Atemfrequenz (Agelink et al. 2001). Die Interpretation der *low frequency* (LF) beruht auf der Repräsentation einer kardialen sympathischen Aktivität sowie der sympathovagalen Balance. Es wird vermutet, dass die Schwankungen der LF zudem durch den Vagus vermittelten Baroreflex hervorgerufen werden (Berntson et al. 1996, Malik 1996). Im Gegensatz dazu wurde in weiteren Studien hier eine dominierende Modulation durch den Sympathikus beschrieben (Malliani et al. 1991, Kamath und Fallen 1993). Die *very* (VLF) und *ultra low frequency* (ULF) sind dem gegenüber nicht klar definiert. Hinsichtlich der VLF werden

Einflüsse seitens des Parasympathikus, des Renin-Angiotensin-Systems sowie physikalischer und thermoregulatorischer Faktoren beschrieben. Die ULF wird hingegen von unspezifischen physiologischen Parametern beeinflusst und kann bei 24-stündigen EKG-Aufzeichnungen identifiziert werden (Berntson et al. 1996, Malik 1996, Goldberger und Ng 2010). Eine weitere wichtige Variable ist die relative sympathovagale Balance, die durch den Quotienten aus LF/HF ermittelt wird (Goldberger und Ng 2010).

### ***Zeitanalyse (time domain) der HRV***

Die Zeitanalyse wird nochmals in statistische und geometrische Verfahren unterteilt. Da die geometrischen Verfahren nicht Bestandteil der vorliegenden Studie sind, wird das Augenmerk auf die statistischen Verfahren gelegt. Die innerhalb des statistischen Verfahrens gemessenen Parameter spiegeln die vagale Aktivität wider (Esperer et al. 2003):

- RR/NN: Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG)
- MEANN: Durchschnitt aller RR-Intervalle
- SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle
- SDANN: Standardabweichung des Mittelwertes der RR-Intervalle aller Fünf-Minuten-Sequenzen der gesamten Aufzeichnung
- RMSSD: Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen

Da sich die Variablen an einem Set aus Zwischenschlagintervallen orientieren, zeigen sie Veränderungen im hohen Frequenzbereich. Die sympathischen Veränderungen haben eine höhere Latenz als ein Zwischenschlagintervall und werden deshalb von dem statistischen Verfahren nicht erfasst.

Die SDNN und RMSSD werden bei kurzen und langen Aufnahmen angewendet. Der RMSSD steht für die schnellen (hochfrequenten) Schwankungen der Herzfrequenz. Zur Bestimmung des RMSSD-Wertes wird die Unterschiedlichkeit aufeinanderfolgender RR-Intervalle verrechnet, was Aussagen über den Parasympathikus-Einfluss und damit etwas über den Entspannungsgrad und die Erholungsfähigkeit des Organismus ermöglicht. Je höher dieser Wert ist, desto entspannter ist der Mensch. Die SDANN kommt stattdessen bei zeitaufwändigen Messungen zum Zuge. Die Länge der Aufnahme ist für die HRV ein bestimmender Faktor, da alle Maße mit steigender Länge der analysierten Sequenz ansteigen (Malik 2004). Dies veranlasste uns mindestens eine Kurzzeit-HRV-Messung durchzuführen.

Neben der vagalen Aktivitätswiderspiegelung kann die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), eine Hauptkomponente der HRV, dargestellt werden. Die RSA kann durch die

Korrelation von RMSSD und HF ermittelt werden (Esperer et al. 2003). Schlussendlich werden für die Zeitdomäne die SDNN, der RMSSD, der HRV Index und die SDANN laut *Task Force der European Heart Society* empfohlen (Malik 1996).

### ***Respiratorische Sinusarrhythmie***

Die zuvor als Komponente der Zeitdomäne der HRV deklarierte RSA, ist ein non-invasives Messinstrument für die vagale, kardiale Kontrolle und autonome Balance (Van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Die RSA spiegelt die Herzfrequenzakzelerationen durch die verminderte vagale Innervation während der Inspiration und die Herzfrequenzdezelerationen während der Expiration wider. Sie gibt somit die kardio-respiratorische Kopplung, Fluktuationen der Herzrate in Abhängigkeit des Atemzyklus, wider (Jönsson und Hansson-Sandsten 2008). Die RSA ist ein Normalbefund und kommt bei Kindern und Jugendlichen ausgeprägt vor, nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab (Richter 2007). Eine Reduktion der RSA kann als verminderte Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus interpretiert werden (Porges 2007).

Die RSA wird nach dem *Peak-to-Valley*-Verfahren als Differenz aus dem kleinsten und dem größten RR-Intervall während eines Atemzyklus errechnet. Manche Forscher haben neben der überwiegenden vagalen Modulation herausgefunden, dass RR-Intervallschwankungen innerhalb niedriger Frequenzen, von 0.05 bis 0.15Hz, überwiegend einen sympathischen Einfluss haben (Malliani et al. 1994).

### ***Transferkurven der respiratorischen Sinusarrhythmie***

Die Transferkurven ermöglichen die Darstellung des Zusammenhangs der Reflexbögen des autonomen Nervensystems in Abhängigkeit der Atemfrequenz. Dabei wird jedem Atemzyklus eine Atemfrequenz und der jeweilige Wert der RSA zugewiesen. Nachfolgend werden gewichtete Mittelwertkurven aus den entstandenen Punktwolken der Patienten- und Kontrollgruppe erstellt. Der Verlauf dieser Mittelwertkurven spiegelt die kardio-respiratorische Kopplung wider.

## **3.4.2 Respiratorische Parameter**

### ***Atemfrequenz***

Für die Messung der Atemfrequenz wählten wir den Atemgurt. Der Atemgurt wird zur Messung von Brust- oder Bauchumfangsveränderungen eingesetzt und ist eher ein indirektes Messverfahren (Wehrli und Both 2003). Durch das Verfahren kann ein Pneumogramm mit Amplituden von 0.1 bis 0.5 Hz erstellt werden. Ein Nachteil dieses Messgerätes ist, dass kein

direkter Unterschied zwischen der Brust- oder Bauchatmung gemacht wird und dies zu Messausfällen führen kann. In unserer Studie setzten wir den bewährten piezoelektrischen Atemgurt mit eingebauter Dehnungsmesseinrichtung ein (Bär et al. 2006a, Bär et al. 2010a).

### ***Atemzyklus und I:E-Ratio***

Nach der Messung wurde *offline* die Detektion von Inspiration und Expiration überprüft, wodurch die genaue Analyse des Atemrhythmus sichergestellt wurde. In Ruhe erfolgen Atembewegungen in einer Frequenz von zehn bis 20 Atemzügen pro Minute. Ein Atemzyklus dauert etwa drei bis sechs Sekunden ( $T_{\text{tot}}$ ). Davon entfällt auf die Einatmungsphase ein bis 2,5 Sekunden ( $t_i$ ) und auf die Ausatemphase zwei bis 3,5 Sekunden ( $t_e$ ) (Schmidt et al. 2005). Aus den Zeiten der Inspiration und Expiration wurde die I:E-Ratio berechnet.

### **3.4.3 Nicht lineare Datenberechnung –ApEn und crossApEn**

In der Medizin werden immer mehr nicht lineare Auswertungsverfahren für Messreihen nicht invasiver Untersuchungen herangezogen, um Eigenschaften der Systeme als Ganzes zu beschreiben. Diese sind weitaus empfindlicher für komplexe Veränderungen und Zusammenhänge als lineare Messwerte. Der von uns gewählte Komplexitätsmarker ApEn wurde bereits von Pincus (Pincus 1991) beschrieben und erstmals in unserer Arbeitsgruppe im Rahmen der Untersuchung autonomer Veränderungen hinsichtlich gastraler Dysmotilitäten bei der Depression angewandt (Ruhland et al. 2008).

Der Algorithmus der ApEn ist eine Modulation der Kolmogorow-Sinai-Entropie, welche Systeme, die sowohl periodische, chaotische und stochastische (zufallsabhängige) Elemente beinhalten, definiert (Pincus 1991, Pincus 2003). Ein chaotischer Prozess stellt sich stochastisch dar, ist jedoch deterministisch (nicht zufallsabhängig) organisiert. Das heißt, dass jeder Wert einer Zeitreihe eindeutig durch den vorhergehenden Wert bestimmt wird. Dies bedeutet wiederum, dass die Ordnung bzw. Unordnung und somit die Vorhersagbarkeit oder Zufälligkeit von Fluktuationen, basierend auf der Kenntnis der vorhergehenden Werte, durch das Konzept der Entropie erfasst und quantifiziert werden kann. Sie reflektiert somit die Wahrscheinlichkeit, mit der gleiche Muster einer Zeitreihe nicht noch einmal von ähnlichen Mustern gefolgt werden (Bruhn et al. 2000).

Die ApEn besitzt aus statistischen Gründen drei technische Vorteile gegenüber anderen Entropie-Algorithmen. Einerseits ist sie widerstandsfähiger gegenüber vereinzelten Artefakten durch die Unbeeinflussbarkeit vom Rauschen unterhalb eines (Rausch-)Filters (Wilhelm et al 2006). Andererseits reagiert die ApEn exakt auf Variationen der Komplexität bei relativ kurzen Zeitreihen. Die besten statistischen Ergebnisse wurden in unterschiedlichen

Studien mit 100 bis 5000 Datenpunkten in einer Zeitreihe errechnet. Insbesondere endokrinologische Arbeiten zeigten, dass schon kurze Zeitreihen unter 50 Datenpunkten signifikante Informationen liefern können (Pincus 1991, Pincus 2001). Des Weiteren kann die ApEn sowohl bei stochastischen als auch bei deterministischen Datensätzen angewendet werden. Dies ist sehr wichtig für elektrophysiologische Signale, die beispielsweise mit der EKG, EGG oder Elektroenzephalografie (EEG) aufgezeichnet werden (Wilhelm et al. 2006). Hingegen dieser Vorteile liefert die ApEn keine zusätzlichen Informationen zur rhythmischen Analyse bei rein periodischen (sich wiederholenden) Prozessen. Sie stellt nur dann weitere Informationen bereit, wenn sich unterschiedliche Systemzustände in unterschiedlichen Irregularitäten äußern (Wilhelm et al. 2006).

Das Analyseverfahren der ApEn bietet so die Möglichkeit zur rhythmischen Analyse elektrophysiologischer Signale wie der Herzraten- und Atemvariabilität (Engoren 1998, Huikuri et al. 1999). Aus diesem Grund kommt die ApEn, neben den oben genannten EEG-Studien, auch in elektrophysiologischen Studien verschiedenster psychiatrischer Erkrankungen zur Anwendung (Bruhn et al. 2000, Peupelmann et al. 2009b). Die Gleichung zur Berechnung der approximativen Entropie:

$$\text{ApEn}(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r),$$

Wobei  $\Phi^m(r)$  definiert ist nach:

$$\Phi^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_1^m(r)$$

$$\ln C_i^m(r) = \{\text{Anzahl von } x(j), \text{ für die gilt: } d[x(i), x(j)] \leq r\} / (N - m + 1)$$

wobei  $x(i)$  und  $x(j)$  Vektoren sind, definiert als:

$$x(i) = [u(i) \dots, u(i+m-1)]$$

$$x(j) = [u(j) \dots, u(j+m-1)]$$

aus einer Zeitreihe von Datenpunkten  $u(1), u(2) \dots, u(N)$ .

Die Länge  $N$  der Datenreihe, die Abweichungstoleranz  $r$  (Rauschfilter) und die zur Vorhersagbarkeit des nachfolgenden Wertes verwendete Anzahl der vorhergehenden Werte  $m$  beeinflussen die ApEn. Die Anzahl  $m$  sowie die Abweichungstoleranz  $r$  sollten für die

Berechnung der ApEn festgelegt werden. Demzufolge wurde in vielen Studien für  $m = 1$  oder  $2$  und für den Wert  $r$  ein fixierter Wert zwischen  $0,1$  und  $0,25$  der Standardabweichung der individuellen subjektiven Zeitreihe festgelegt (Pincus 2006). Die Festlegung von  $m$  und  $r$  ermöglicht die statistische Reproduzierbarkeit der ApEn von Zeitreihen mit  $N \geq 60$  (Pincus 2006).

Dies würde der in den letzten Jahren zunehmenden Diskussion über die Aussagekraft der ApEn, aufgrund der hohen Abhängigkeit von der Messlänge und der Instabilität vor allem hinsichtlich kurzer Messungen, entgegenstehen (Pincus und Goldberger 1994). Im Zuge dieser Diskussion modifizierten Richman und Moorman im Jahre 2000 den Algorithmus der ApEn. Sie beschrieben die sampApEn und cross-sample Entropie. Diese sollten noch robuster, weniger störanfällig und vor allem auf kurze Messreihen anwendbar sein (Richman und Moorman 2000). Limitationen der sampApEn liegen in der Erforderlichkeit eines Gleichgewichtes des Systems, eines erhöhten Bedarfs an Datenpunkten, einer Untersuchung der Regularität nur einer Skala und in der eventuellen Beeinflussung durch Ausreißer (Voss et al. 2009).

Die Anwendung der ApEn hat sich innerhalb unserer Arbeitsgruppe bewährt und soll auch bei dieser Untersuchung zum Zuge kommen (Peupelmann et al. 2009a, Berger et al. 2010). Innerhalb unserer Studie verwendeten wir für  $m = 2$  und  $r = 0,2$  (Pincus 1991, Pincus 2001). Die ApEn ordnet jeder Zeitreihe einen nicht negativen, einheitslosen Zahlenwert zu, der zwischen  $0$  und  $2$  liegt (Fonseca et al. 2012a). Hohe Entropien sind ein Zeichen für eher zufällige Daten. Niedrige Werte stehen für eine höhere Vorhersagbarkeit der Muster innerhalb der Zeitreihe (Pincus 2006).

Die von uns angewandte ApEn wurde zudem modifiziert, um die Analyse multivariater Datensätze zu ermöglichen. Infolgedessen entstand die crossApEn, die einer nicht linearen Messung von Zeitreihen zweier Signale gleicht (Pincus 2000, Pincus 2006). Im Gegensatz zu der cross-Spektralanalyse können zwei verschiedene Variablen (hier: RR-Abstand und Atmung) einer Gesamtheit miteinander verglichen werden. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang von einer bedingten Irregularität gesprochen. In Anlehnung an die ApEn werden die Parameter  $m$  und  $r$  verwendet. Um sie auf die gepaarte Zeitreihe  $u(i)$  und  $v(i)$  anwenden zu können, werden diese normalisiert. CrossApEn misst innerhalb einer Abweichungstoleranz  $r$  die Asynchronie der  $u$ -Messreihe gleichartig zu der  $v$ -Messreihe mit einer Länge  $m$ . Eine hohe Asynchronie bedeutet große crossApEn Werte, eine geringe Asynchronie kleine crossApEn Werte (Pincus 2006, Pincus 2000).

### 3.5 Statistik

Der erste Schritt unserer Analyse war die Testung auf eine Normalverteilung der untersuchten Parameter mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

Daraufhin folgte eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) zur Überprüfung der Gesamteffekte. Hierzu wurde der natürliche Logarithmus eines jeden inkludierten Parameters ermittelt. In die Berechnungen wurden die Parameter der HRV ( $\ln\text{RMSSD}$ ,  $\ln\text{LF}$ ,  $\ln\text{HF}$ ,  $\ln\text{LF/HF ratio}$ ,  $\ln\text{ApEN}_{\text{RR}}$ ,  $\ln\text{RSA}$ ) sowie der Atmung ( $\text{AF}$ ,  $\ln\text{ApEn}_{\text{Atmung}}$ ,  $\ln\text{crossApEn}$ ) aufgenommen.

Um signifikante Unterschiede einzelner Parameter zwischen der Patientengruppe und den gesunden Kontrollen darstellen zu können, wurde anschließend eine univariate Analyse der Varianz (ANOVA) durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0.05$  angenommen. Des Weiteren wurden die autonomen Parameter und die Beurteilungsskalen der Psychopathologie (BDI und HAMD) und der klinisch vegetativen Symptomatik des ANS-Scores miteinander korreliert (Analyse mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman).

## 4 Ergebnisse

Die MANOVA zeigte signifikante Gruppenunterschiede zwischen den unmedizierten depressiven Patienten und dem Kontrollkollektiv [ $F(11,24) = 2.31$ ;  $p < 0.004$ ]. Es folgte die Berechnung der ANOVA. Die Ergebnisse für die Parameter der HRV, der Atmung und der ApEn sollen nachfolgend dargestellt werden. Für alle hier präsentierten Parameter und deren zugehörigen Grafiken (Abbildungen 4.1 bis 4.12 und 4.14 bis 4.16) gilt eine Verteilung der Daten zwischen der 25. und der 75. Perzentile. Der Median ist durch einen horizontalen Balken und der Mittelwert durch ■ gekennzeichnet. ○ markiert die 1. und 99. Perzentile.

### 4.1 Parameter der HRV

#### 4.1.1 Herzfrequenz

Die Untersuchung der Herzfrequenz zeigte eine signifikante Erhöhung in der Gruppe der depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden (Abb. 4.1;  $F=6.05$ ;  $p < 0.019$ ).

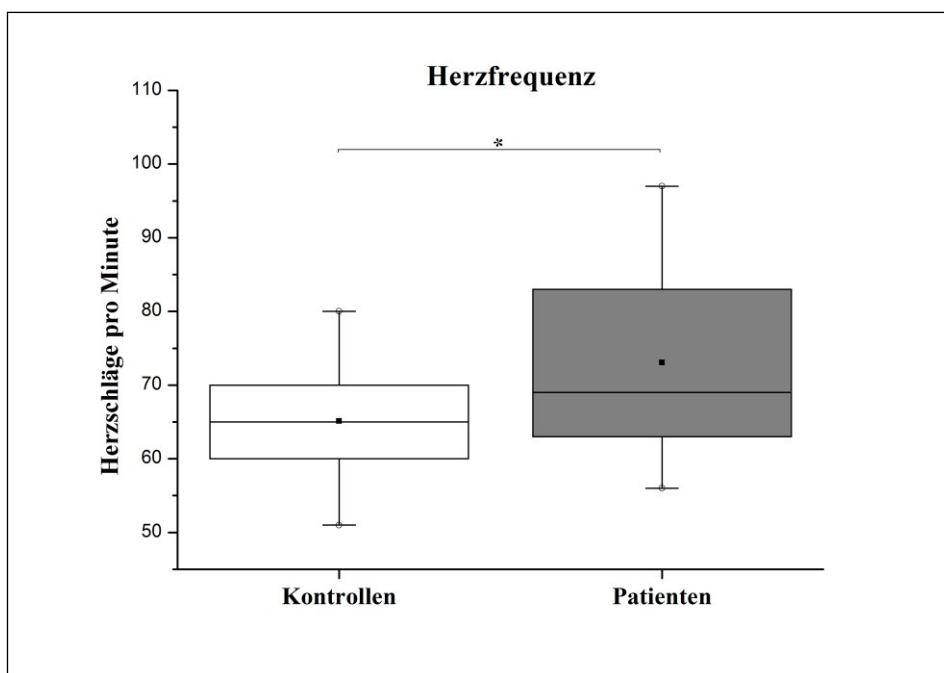


Abb. 4.1 Vergleich der Herzfrequenz zwischen den Kontrollen und Patienten (\*  $p < 0.05$ ).

#### 4.1.2 Frequenzanalyse der HRV

Die Analyse des natürlich logarithmierten hohen Frequenzbandes HF (Abb.4.2;  $F=0.347$ ;  $p < 0.079$ ) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Kontrollkollektiv und den depressiven Patienten.



## Ergebnisse

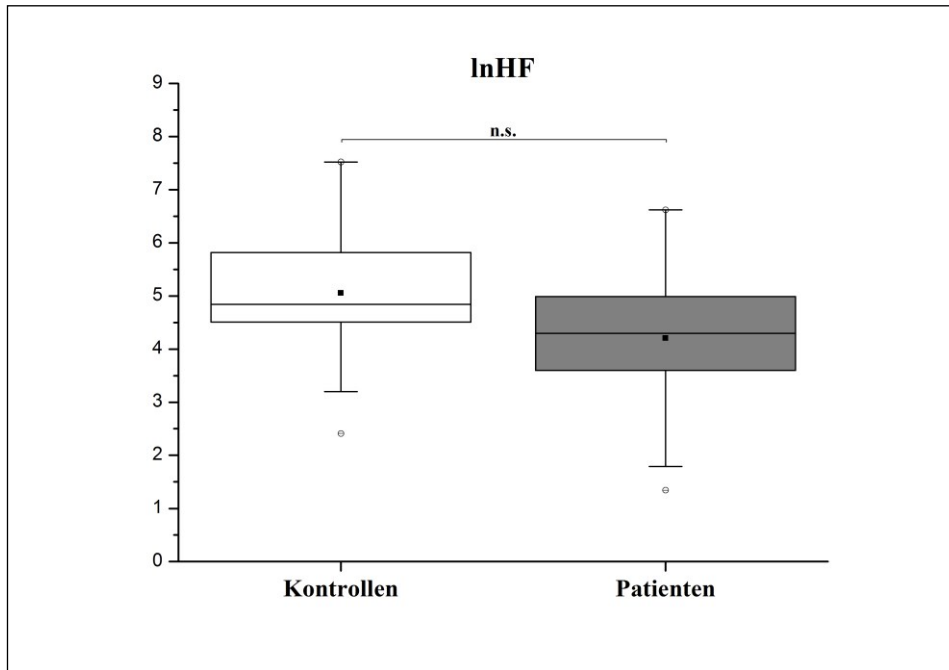


Abb. 4.2 Vergleich der natürlich logarithmierten hohen Frequenzbänder (lnHF) der HRV zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Patienten.

Auch die Analyse der niedrigen Frequenzbänder LF (Abb.4.3;  $F=0.91$ ;  $p<0.35$ ) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied.

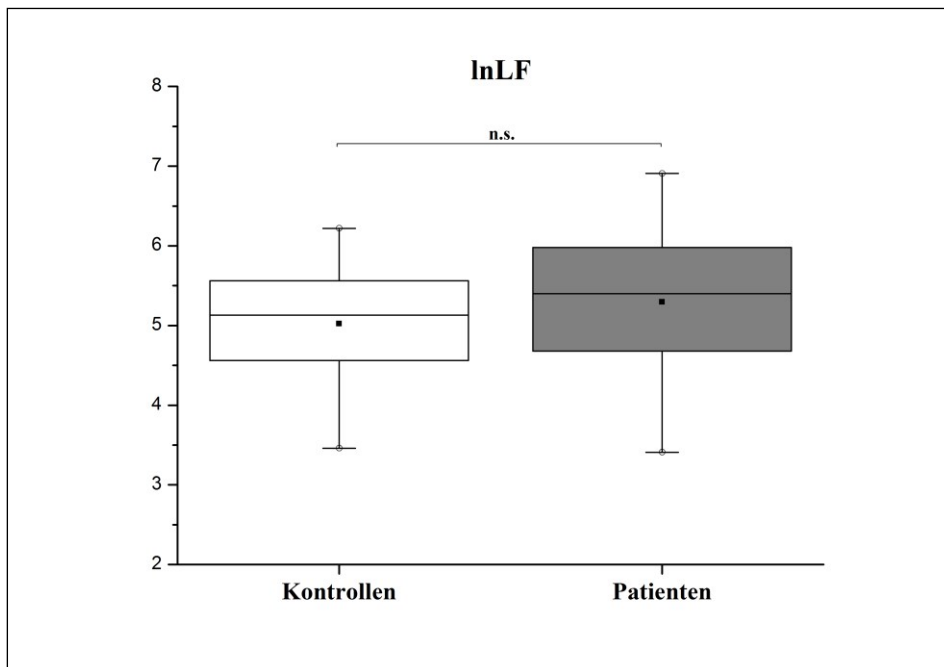


Abb. 4.3 Vergleich des natürlichen Logarithmus des niedrigen Frequenzbandes (lnLF) der HRV des Kontroll-und Patientenkollektivs.

Die LF/HF-Ratio war hingegen signifikant verändert. Das Patientenkollektiv zeigte im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant höhere Werte (Abb.4.4;  $F=7.32$ ;  $p<0.01$ ).

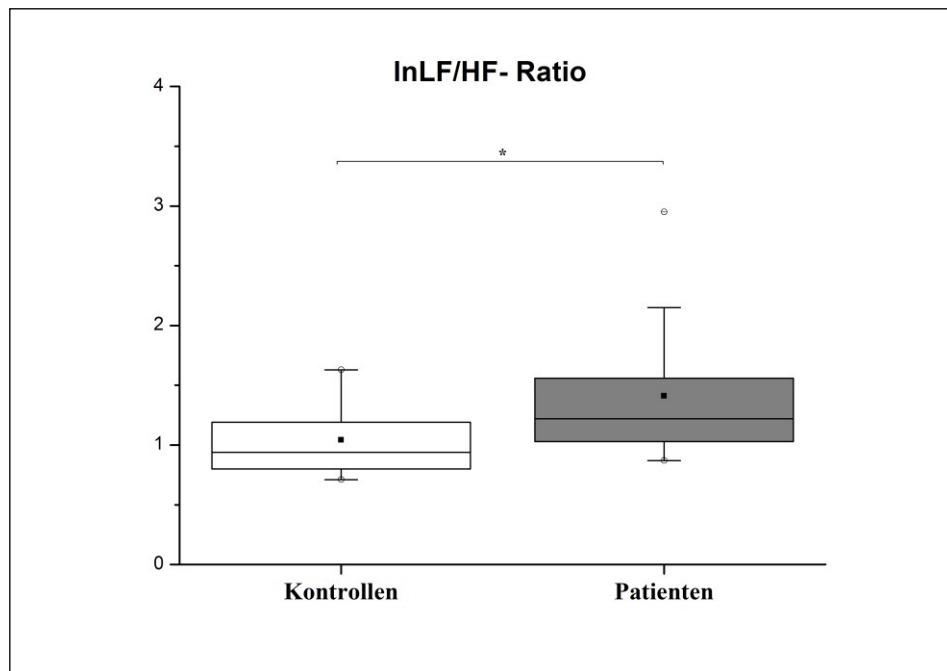


Abb. 4.4 Vergleich des natürlich logarithmierten LF/HF-Ratios der Kontrollgruppe und Patientengruppe (\*  $p < 0.01$ ).

#### 4.1.3 Zeitanalyse der HRV

Für die Parameter der Zeitdomäne wie der RMSSD (Abb.4.5;  $F=3.9$ ,  $p < 0.056$ ), der Standardabweichung (Abb.4.6;  $F=0.36$ ,  $p < 0.55$ ) und des Variationskoeffizienten (Abb.4.7;  $F=0.02$ ,  $p < 0.88$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

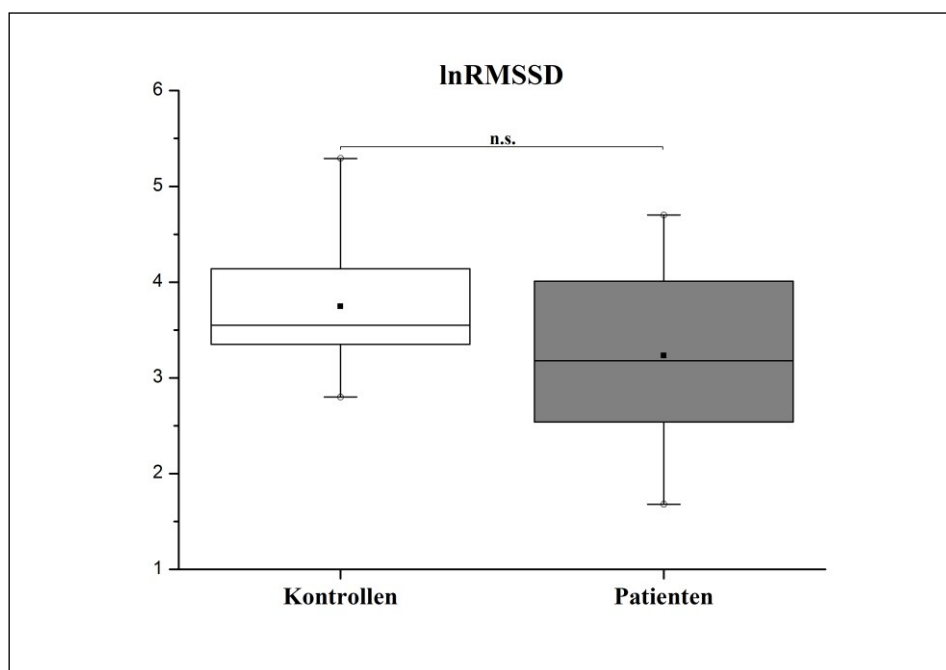


Abb. 4.5 Vergleich des natürlichen Logarithmus der RMSSD der depressiven Patienten und den Kontrollen.

## Ergebnisse

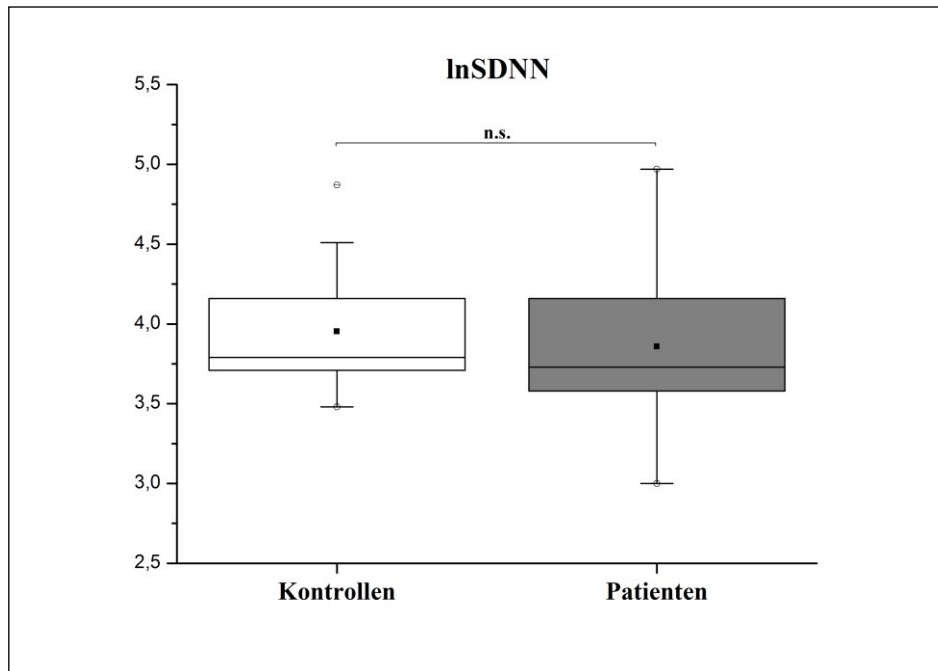


Abb. 4.6 Vergleich der natürlich logarithmierten Standardabweichung der RR-Intervalle zwischen den depressiven Patienten und gesunden Kontrollen.

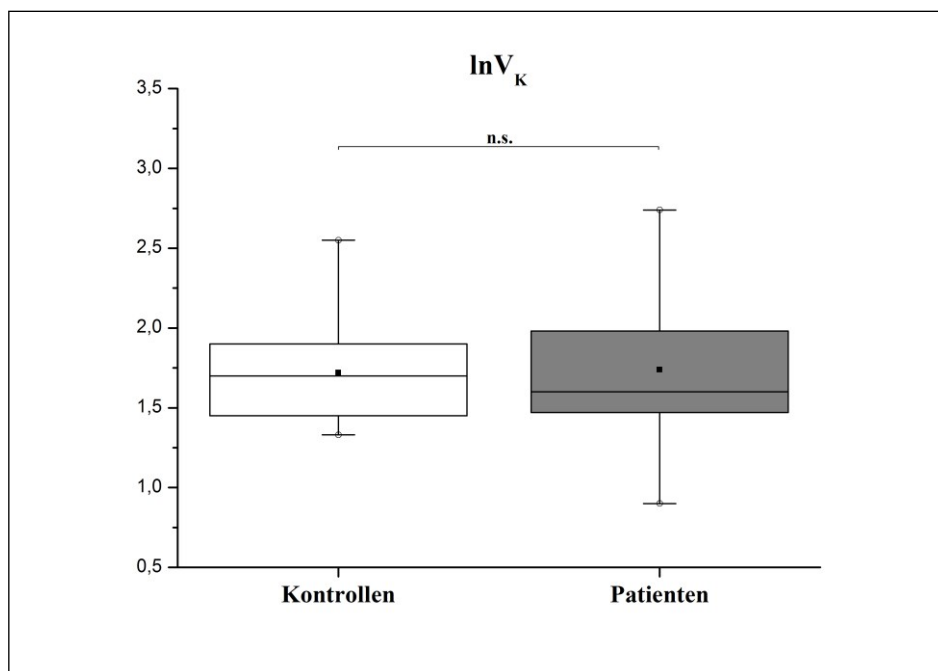


Abb. 4.7 Vergleich des natürlich logarithmierten Variationskoeffizienten der Patienten und Kontrollen.

## 4.2 Atemparameter

### 4.2.1 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz zeigte sich nicht signifikant verändert auf Seiten der depressiven Patienten gegenüber den gesunden Probanden (Abb.4.8;  $F=1.51$ ;  $p<0.23$ ).

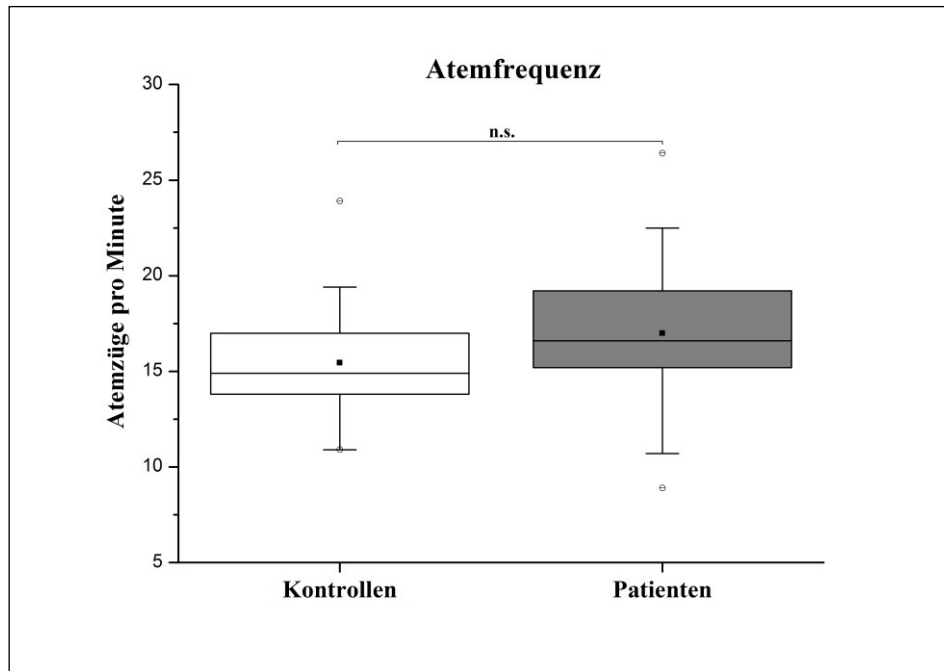


Abb. 4.8 Vergleich der Atemfrequenzen zwischen den Patienten und den Kontrollen.

#### 4.2.2 Atemzyklus

Die für die Bestimmung des Atemzyklus berechnete Inspirationszeit (Abb.4.9;  $F=1.52$ ;  $p<0.23$ ) sowie Expirationszeit (Abb.4.10;  $F=0.99$ ;  $p<0.33$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten und Kontrollen. Auch die in diesem Zusammenhang berechnete Inspiration-/Expirations-Ratio war unauffällig (Abb. 4.11;  $F= 2.81$ ;  $p<0.1$ ).

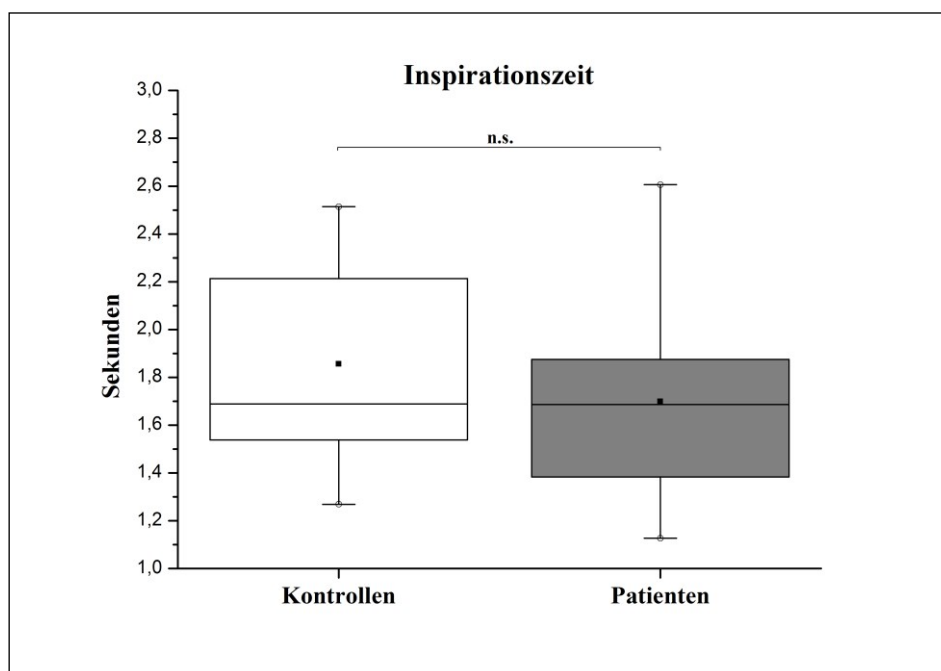


Abb. 4.9 Vergleich der Inspirationszeiten zwischen der Kontroll- und Patientengruppe.

## Ergebnisse

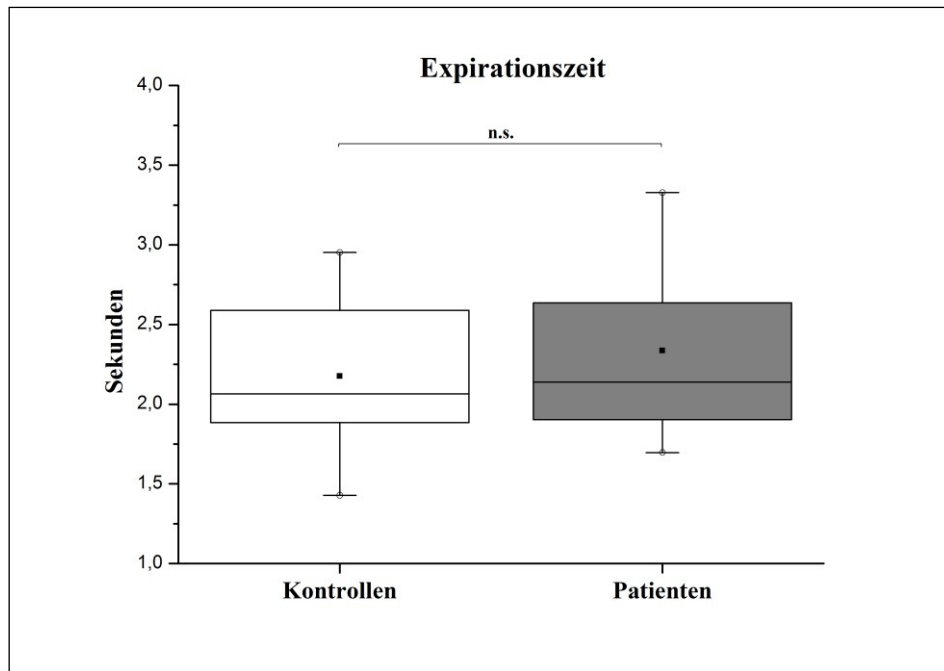


Abb. 4.10 Vergleich der Expirationszeiten der Patienten- und Kontrollgruppe.

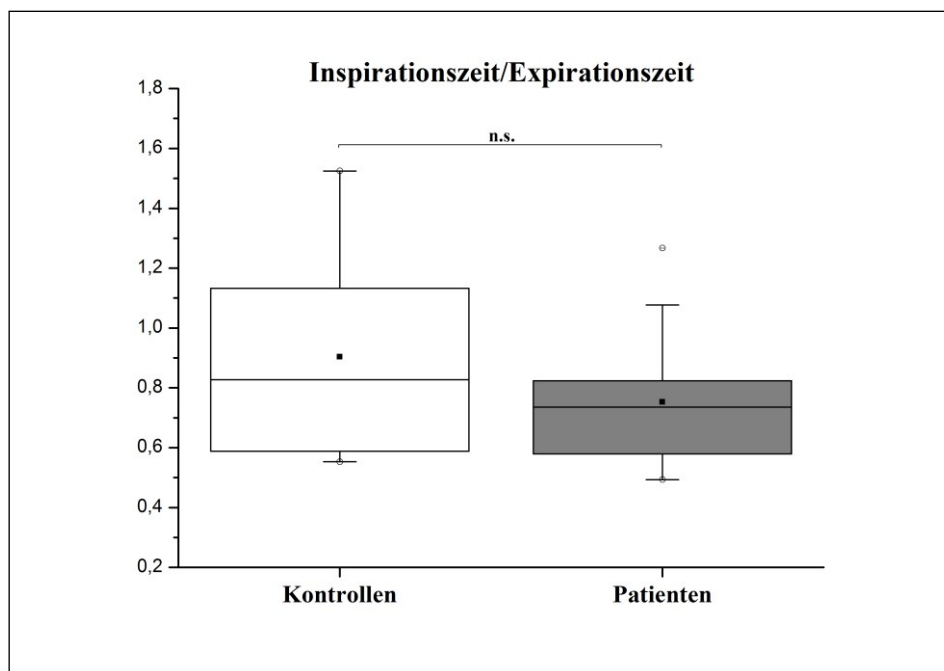


Abb. 4.11 Vergleich der Inspirations-/Expirations-Ratio (I:E-Ratio) zwischen den Patienten und gesunden Probanden.

### 4.3 Respiratorische Sinusarrhythmie

Die RSA zeigte für die Gruppe der Depressiven eine signifikante Verminderung im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Abb. 4.12;  $F=4.94$ ;  $p<0.03$ ).

## Ergebnisse

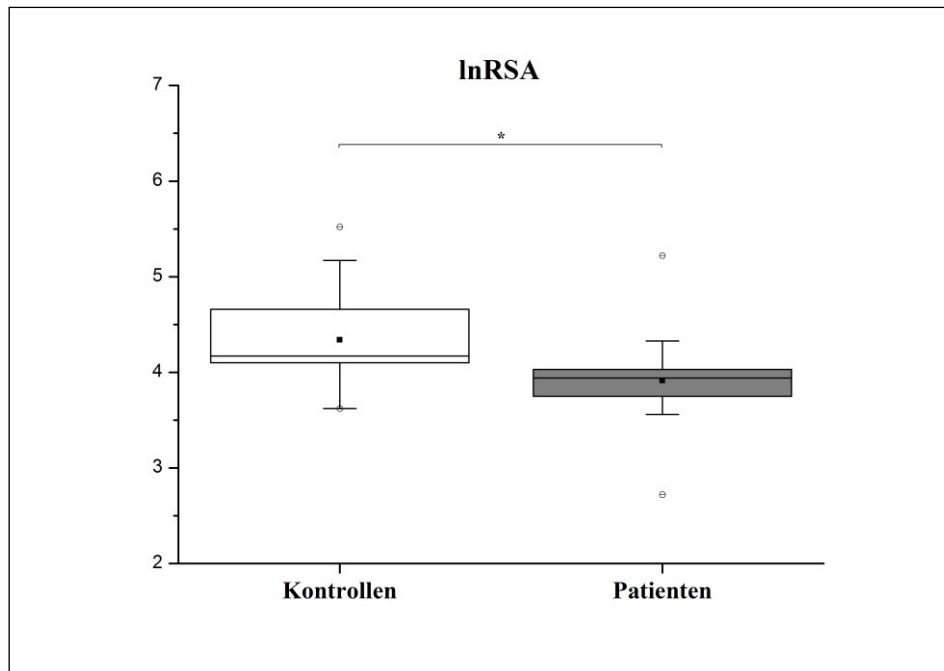


Abb. 4.12 Vergleich der natürlich logarithmierten RSA von den Patienten und den Kontrollen (\*  $p < 0.05$ ).

### *Transferkurve der respiratorischen Sinusarrhythmie und Atemfrequenz*

Im Folgenden ist die Transferkurve der respiratorischen Sinusarrhythmie mit der zugehörigen Atemfrequenz dargestellt (Abb.4.13). Es ist kein wesentlich veränderter Verlauf der zu vergleichenden Kurven der Patientengruppe (grau) und der Kontrollen (schwarz) zu erkennen.

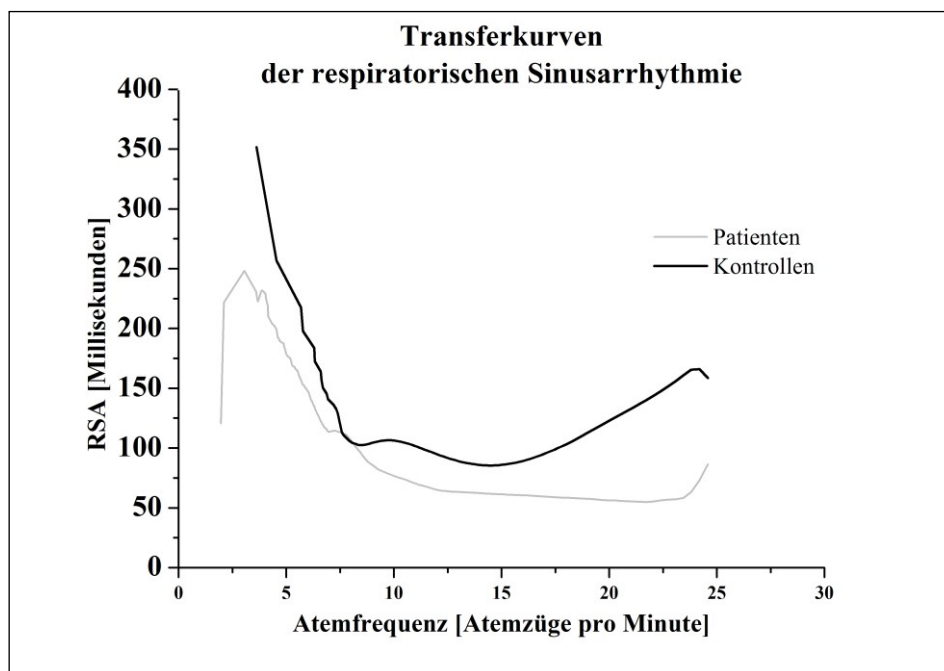


Abb. 4.13 Transferkurven der respiratorischen Sinusarrhythmie der Patienten (grau) im Vergleich zu den gemessenen Kontrollen (schwarz).

#### 4.4 Approximative Entropie

Die approximative Entropie der RR-Intervalle zeigte eine signifikante Verminderung für die depressiven Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (Abb.4.14;  $F=9.21$ ;  $p<0.005$ ).

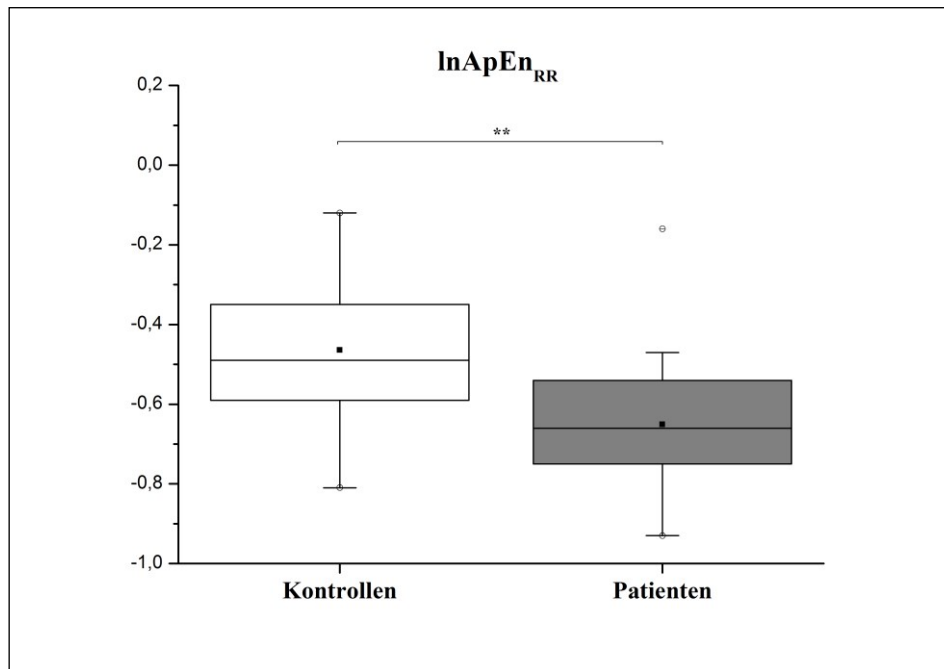


Abb. 4.14 Vergleich des natürlichen Logarithmus der approximativen Entropie der RR-Intervalle zwischen den Patienten und Kontrollen (\*  $p<0.01$ ).

Die ApEn der Atmung zeigte keinen signifikanten Unterschied (Abb.4.15;  $F=1.24$ ;  $p<0.27$ ).

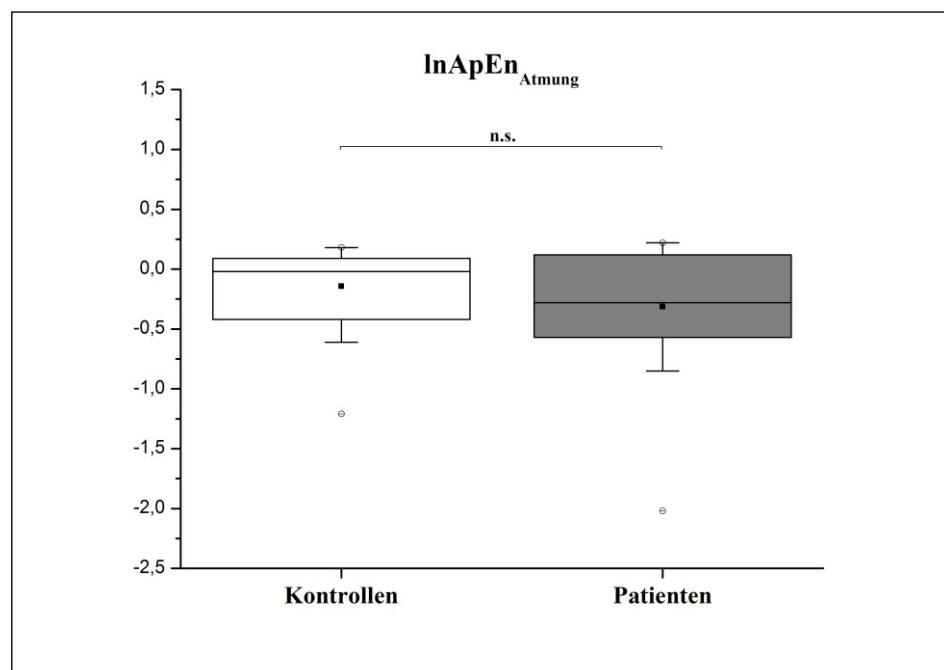


Abb. 4.15 Vergleich des natürlichen Logarithmus der ApEn der Atmung von Kontrollen und Patienten.

## Ergebnisse

Auch die crossApEn der Herz- und Atemfrequenz stellte sich als nicht signifikant heraus (Abb.4.16;  $F=1.29$ ;  $p<0.32$ ).

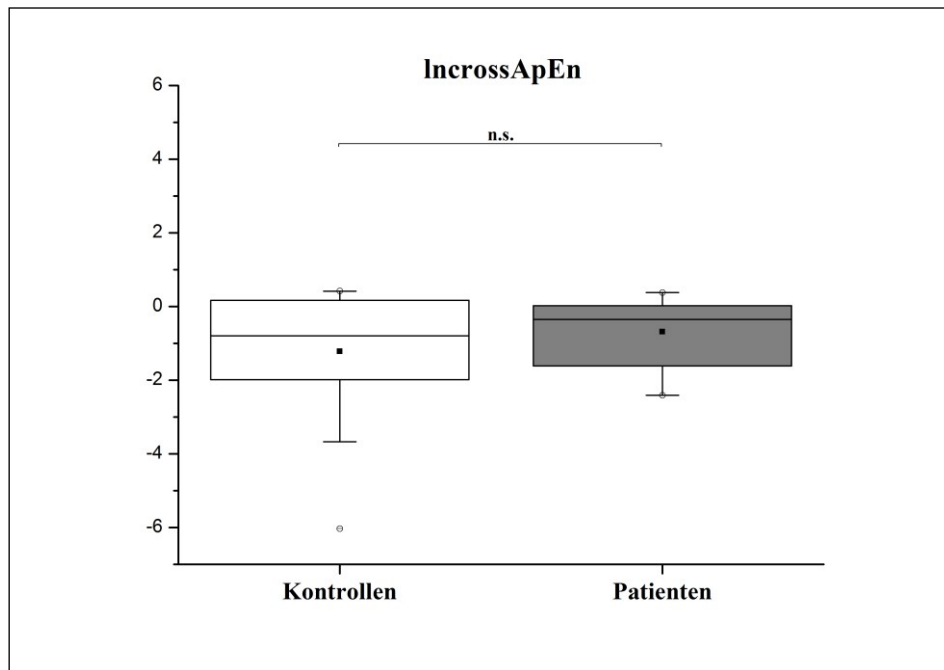


Abb. 4.16 Vergleich der natürlich logarithmierten crossApEn der Kontrollgruppe und Patientengruppe.

### 4.5 Korrelation der autonomen Parameter und der Psychopathologie

Es zeigten sich keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen den analysierten Parameter der HRV, der RSA, der Atmung, der Komplexitätsmaße (ApEn, crossApEn) und den Symptomen des ANS-Scores sowie mit den Gesamtscores der psychopathologischen Skalen (BDI und HAMD) innerhalb und zwischen den beiden Gruppen (Patienten/Kontrollen).



## 5 Diskussion

Üstun (Üstün und Sartorius 1995) und Murray (Murray und Lopez 1997) gehen davon aus, dass die unipolare Depression bis 2020 unter den lebensbeeinträchtigenden Erkrankungen die größte Bedeutung haben wird. Die Depression ist assoziiert mit einem 2- bis 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko (Kessler 2003, Ebmeier et al. 2006), wobei die Assoziation mit einem 2- bis 4-fach erhöhtem Risiko für die Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen hat (Penninx et al. 2001).

Durch die Berechnung der HRV besteht seit längerem die Annahme, dass die Beziehung zwischen der Depression und kardialer Erkrankungen unter anderem auf einer autonomen Dysbalance beruht (Rechlin et al. 1994b, Guinjoan et al. 1995). Das kardiovaskuläre System ist im Hirnstamm zudem eng mit den Regulationszentren der Atmung verbunden und die Rhythmogenese der Atmung besitzt einen Einfluss auf die kardio-vagale Kontrolle, was durch die RSA, als repräsentativer Marker für die kardio-respiratorische Kopplung, objektiviert werden kann (Dalack und Roose 1990, Rechlin et al. 1994b).

Ziel der vorliegenden Studie war es nicht nur die Veränderungen der HRV, sondern die Modulation der Atmung, ihren Einfluss auf die HRV sowie die kardio-respiratorische Kopplung im Rahmen der schweren Depression zu untersuchen. Dies geschieht vor allem vor dem Hintergrund einer in den letzten Jahren zunehmenden Kenntnis über ein supramedulläres Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Strukturen, welches nicht nur für die Regulierung des ANS, sondern auch im Rahmen der Depression eine wesentliche Rolle spielt.

### 5.1 Veränderungen der HRV

Die HRV hat sich im Laufe der Zeit zu einer in der Klinik und Wissenschaft essentiellen, nicht invasiven Untersuchungsmethode für das Maß der Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus entwickelt. Sie ist definiert als die Menge aller Herzfrequenzschwankungen um einen Mittelwert und die Herzfrequenz als der Kehrwert der aus dem Abstand zweier Herzschläge definierten RR-Intervalle festgelegt ist (Van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). In unserer Studie zeigte sich eine signifikant erhöhte Herzfrequenz auf Seiten der unmedizierten, schwer depressiven Patienten. Eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe gilt als unabhängiger Prädiktor für eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Kannel 1987) und konnte auch in früheren Studien im Vergleich von unmedizierten depressiven Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden (Rechlin et al. 1994b, Koschke et al. 2009). Darüber hinaus zeigte sich in Übereinstimmung

mit vorangegangenen Studien die LF/HF-Ratio im Vergleich der depressiven Patienten zu den gesunden Kontrollen signifikant erhöht (Agelink et al. 2002, Udupa et al. 2007). Die LF sowie die HF der Frequenzanalyse zeigten einzeln betrachtet keine signifikanten Differenzen im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe, ebensowenig die Parameter der Zeitanalyse (SDNN, RMSSD, VC). Auffällig war eine tendenzielle Verminderung sowohl der HF als auch der RMSSD auf Seiten der depressiven Patienten, die beide den Einfluss des Parasympathikus auf das Herz widerspiegeln (Novak et al. 1997) und in einem hohen korrelativen Verhältnis zueinander stehen (Birkhofer et al. 2005). Zusammengefasst sind die Untersuchungsergebnisse der HRV-Analyse der vorliegenden Studie Ausdruck einer autonomen Dysregulation, die in Anlehnung an vorangegangene Studien als reduzierte parasympathische Modulation des Herzens bei unseren unmedizierten, schwer depressiven Patienten interpretiert werden kann (Rechlin et al. 1994b, Guinjoan et al. 1995, Agelink et al. 2002, Udupa et al. 2007, Koschke et al. 2009).

Dem entgegenstehend gab es in den letzten Jahrzehnten einige Studien, die durch die Analyse der HRV keine Dysregulation des ANS feststellten (Yeragani et al. 1991, Moser et al. 1998, Bär et al. 2004, Licht et al. 2008). Die Inkonistenz der Studienergebnisse spiegelte sich in einer durchgeführten Metaanalyse von Rottenberg wider. Zwar zeigte sich eine verminderte parasympathische Aktivität auf Seiten der unmedizierten depressiven Patienten, jedoch war diese mit einer kleinen Effektstärke ( $d=0.332$ ) assoziiert und erklärte nur zwei Prozent der Gesamtvarianz (Rottenberg 2007).

In den letzten Jahren wuchs mitunter die Annahme, dass nicht die Depression, sondern die in Folge der Erkrankung einzunehmende, antidepressive Therapie die Verminderung der HRV hervorruft (Bär et al. 2004, Licht et al. 2008). Die Querschnittsstudie von Licht und ihrer Arbeitsgruppe ist diesbezüglich von Interesse, da sie ein heterogenes Kollektiv aus 2373 Studienteilnehmern unter Einbeziehung einer Vielzahl von Kovariaten untersuchte, denen ein Einfluss auf die HRV zugeschrieben wird. Neben demografischen Daten, *Lifestyle* Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und körperlicher Bewegung wurden komorbide somatische und psychiatrische Erkrankungen (Panikstörung, soziale Phobie, Angststörung) sowie die Medikation inklusive der antidepressiven Therapie eingeschlossen. Den 524 Kontrollen standen letztendlich zwei Patientengruppen bestehend aus 774 Patienten mit einer Diagnose einer schweren Depression, die als remittiert eingestuft wurde, sowie 1075 Patienten mit einer schweren depressiven Episode in den letzten sechs Monaten gegenüber. Nach Durchführung der Kovarianzanalyse zeigte sich auf Seiten der medizierten Patienten im Vergleich zu den unmedizierten depressiven Patienten und der gesunden Kontrollgruppe eine signifikant

verminderte SDNN, die die Gesamtvariabilität der Herzrate widerspiegelt. Der Einfluss wurde für TZA, SSRI und andere antidepressive Medikamente (keine TZA oder SSRI) gezeigt, wobei ein dosisabhängiger Effekt für alle Substanzgruppen beschrieben wurde. Darüber hinaus wurde unter anderem der Einfluss einer komorbiden Angststörung ausgeschlossen (Licht et al. 2008). Die Untersuchungsergebnisse sind jedoch kritisch zu betrachten. Erstens kann es bei der Anwendung des statistischen Verfahrens der Kovarianzanalyse zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Variablen kommen, was wiederum Messfehler und Fehlinterpretationen zur Folge haben kann (Tu et al. 2008). Zweitens beschreiben die Untersucher selbst, dass keine weiteren klinischen Symptome zwischen den unmedizierten und medizierten depressiven Patienten ermittelt wurden (Licht et al. 2008), die einen Einfluss auf die HRV haben können.

In einer späteren Metaanalyse wurden 18 Studien (673 Patienten, 407 Kontrollen) eingeschlossen, die den Effekt der antidepressiven Therapie auf die HRV im Rahmen der schweren Depression überprüften (Kemp et al. 2010). Allein die antidepressive Therapie mit TZA war charakterisiert durch eine weitere Reduktion der HRV. Interessanterweise zeigte sich trotz der über fünfzigprozentigen Reduktion der depressiven Symptome für die weiteren untersuchten Antidepressiva (SSRI, Mirtazapin und Nefazodon) keine Veränderung der HRV. Wie in unserer Studie zeigte sich die HRV im Sinne einer verminderten kardio-vagalen Kontrolle bereits vor der Medikation signifikant vermindert. Genau genommen wurde eine signifikant erhöhte LF/HF-Ratio sowie erniedrigte HF, SDNN und RMSSD auf Seiten der unmedizierten depressiven Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen festgestellt (Kemp et al. 2010). Auch in einer jüngeren Studie konnte unabhängig der antidepressiven Therapie mit Sertralin (SSRI) eine Verminderung der HRV auf Seiten der unmedizierten depressiven Patienten gezeigt werden (Brunoni et al. 2013), was wiederum wie in der vorliegenden Arbeit für einen modulierenden Charakter der Depression auf das ANS spricht.

Im Gegensatz zu der beschriebenen Annahme einer durch die Medikation hervorgerufenen Verminderung der HRV weisen Studien eher auf einen Einfluss einer komorbiden Angststörung hin (Kemp et al. 2012, Kemp et al. 2014), die zu 50 bis 60% mit der Depression vergesellschaftet ist (Kessler 2003). Sie kann zu einer Verminderung der HRV führen (Thayer und Lane 2000, Friedman 2007, Rottenberg 2007) und besitzt ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen (Albert et al. 2005, Fan et al. 2008, Vogelzangs et al. 2010). So wurde an einem jüngeren Patienten- und Kontrollkollektiv zwar eine signifikant erhöhte LF/HF-ratio sowie reduzierte HF und RMSSD im Rahmen der depressiven Erkrankung festgestellt, jedoch zeigte sich in Assoziation mit einer

generalisierten Angststörung, unabhängig von der Schwere der Depression, die stärkste Modulation der Parameter im Sinne einer Verminderung der HRV (Kemp 2012). In einer später veröffentlichten Kohortenstudie an einem größeren Studienkollektiv von 15105 Probanden zeigten nicht die Patienten mit einer schweren Depression (n=98) eine verminderte HRV, sondern nur diejenigen mit einer generalisierten Angststörung (n=1183), was allerdings mit einer kleinen Effektgröße assoziiert war (Kemp et al. 2014). Verantwortlich sei unter anderem die im Rahmen der Angststörung imponierende übermäßige Sorge und die begleitende Hypervigilanz, die über die Modulierung des zentralen ANS zur Reduktion der kardio-vagalen Kontrolle führen können (Thayer und Lane 2009, Kemp et al. 2014). Auch in der 2014 durchgeführten Studie von Kemp et al. wurden Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand, BMI, physische Aktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum, bestehende somatische und psychiatrische Erkrankungen sowie die zum Zeitpunkt der Untersuchungen eingenommenen Medikamente aufgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte unter anderem durch die im Rahmen von Regressionsanalysen angewendete Propensity-Score-Analyse (Kemp et al. 2014). Diese wird zwar gegenüber der Kovarianzanalyse als vorteilhaft beschrieben, besitzt jedoch auch Limitationen. Diese können sich mitunter in einer Verkleinerung der Stichprobe und einer möglichen Konfundierung äußern (McCaffrey et al. 2013) und die Untersuchung der HRV beeinflusst haben.

In unserer Querschnittsstudie an 18 schwer depressiven Patienten und hinsichtlich des Alters, Geschlechts und BMIs entsprechender Kontrollgruppe wurden konfundierende komorbide psychiatrische Erkrankungen sowie der Einfluss der antidepressiven Medikation soweit ausgeschlossen. In Übereinstimmung auch mit jüngeren hier aufgeführten Studien zeigten wir eine verminderte kardio-vagale Kontrolle auf Seiten der unmedizierten, schwer depressiven Patienten (Kemp et al. 2010, Kemp et al. 2012, Brunoni et al. 2013).

Die hier aufgeführten Studien der Arbeitsgruppe um Licht (Licht et al. 2008) sowie Kemp (Kemp et al. 2014) zeichnen sich durch ein großes Studienkollektiv und das Einbeziehen vieler Kovariaten aus, gelangen jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis. Einerseits kann dies auf die angewendeten statistischen Methoden zurück geführt werden. Andererseits kann es in Zusammenschau der bisherigen Studienlage als Ausdruck der Heterogenität der depressiven Erkrankung interpretiert werden (Gotlib und Hammen 1992). So besitzen unter anderem nicht nur die Schwere und die Dauer der Depression (Agelink et al. 2001, Agelink et al. 2002, Guinjoan et al. 2004), sondern auch die Ausprägung einzelner Symptome und Symptomkonstellationen (Sullivan et al. 2002, de Jonge et al. 2007), die in einer

Wechselwirkung zueinander stehen und individuell variieren können, einen nicht zu vernachlässigen Einfluss auf die HRV.

### **5.2 Veränderungen der respiratorischen Sinusarrhythmie und Atmung**

Im Zuge unserer Untersuchung konnten wir eine signifikante Verminderung der RSA in der Gruppe der unmedizierten Patienten mit einer schweren Depression im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe feststellen.

Grundlegende Verhaltensweisen werden nach der Theorie von Porges nicht erlernt, sondern spiegeln neurophysiologische Verfassungen des im Hirnstamm organisierten Nervus vagus wider (Porges 2011). Der ventrale myelinisierte Vagusnerv, der in der Medulla oblongata im NA seinen Ursprung hat, spielt neben dem dorsalen unmyelinisierten Vagus eine wichtige Rolle für den emotionalen Ausdruck und die durch die RSA gemessene, zentral-periphere Beziehung. In Ruhe beschreibt er eine parasympathische Aktivität, die charakterisiert ist durch einen hohen Vagotonus. Die Herzfrequenz ist vermindert und die RSA steigt an, was als gesteigerte Kapazität der Selbstregulierung oder des sozialen Engagements interpretiert wird. Bei verändertem Anspruch an das Individuum kann diese vagale Bremse nach unten reguliert werden. Die Herzfrequenz steigt an und die RSA ist erniedrigt (Porges 2011). Die RSA fungiert somit als objektiver Index zur Beurteilung der Kapazität jedes Individuums zur Regulation von Emotionen durch das ANS (Beauchaine 2015). Die verminderte RSA bei unmedizierten, schwer depressiven Patienten ist diesbezüglich Ausdruck einer verminderten kardio-vagalen Kontrolle bei gesteigerter emotionaler Dysregulation.

Des Weiteren ist eine Verminderung der RSA mit einem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität verbunden (Dekker et al. 2000, Thayer und Lane 2007), unter anderem durch ein erhöhtes Risiko nach stattgehabten Myokardinfarkt an einem plötzlichen Herztod zu versterben (Peltola et al. 2008). Die RSA ist somit ein nicht unwesentlicher Prädiktor für das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen in der Depression.

Eine deutliche Verminderung der RSA im Rahmen der schweren Depression wurde bereits in älteren Studien (Dalack und Roose 1990, Rechlin et al. 1994b, Lehofer et al. 1999) sowie in jüngeren Untersuchungen an einem größeren Patienten- und Kontrollkollektiv gezeigt (Licht et al. 2008), obwohl entgegen der vorliegenden Arbeit eine Beeinflussung durch die medikamentöse Therapie nicht ausgeschlossen werden konnte (Licht 2008).

Einige Studien der letzten Jahrzehnte, die Patienten mit einer Depression und eine hinsichtlich Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollgruppe verglichen, zeigten keine Veränderung der RSA (Carney et al. 1988, Yeragani et al. 1991, O'Connor et al. 2002). Um die Beziehung

zwischen der Depression und Veränderungen der RSA besser widerspiegeln zu können, trat neben der Beurteilung der RSA im Ruhezustand die Analyse von Schwankungen der RSA in den Fokus der Betrachtungen. Rottenberg und seine Mitarbeiter waren mit die Ersten, die spezifische Tasks anwendeten, um eine Verminderung der vagalen Aktivität hervorzurufen. Kennzeichnend für ihre Studie war die Festlegung von Regenerierungsphasen, um eine Stabilisierung des Vagotonus zu ermöglichen. Im Zuge dessen zeigte sich nicht nur, wie in der vorliegenden Arbeit, eine erniedrigte RSA, sondern auch eine verminderte Schwankungsfähigkeit der RSA, die auf eine verminderte vagale Aktivität und Anpassungsfähigkeit hindeutet (Rottenberg et al. 2007b). Die Verminderung der RSA und ihrer Fluktuationen im Rahmen der schweren Depression wurde auch in jüngeren Studien beschrieben (Yaroslavsky et al. 2013, Bylsma et al. 2014) und wird als prognostischer Faktor für den klinischen Verlauf der depressiven Erkrankung propagiert (Salomon 2005).

Eine Verminderung der RSA ist unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet nicht immer mit der vagalen Aktivität gleichzusetzen, sondern unterliegt neben verschiedenen psychischen Zuständen und Verhaltensänderungen einer vielfältigen Beeinflussung unter anderem durch das Alter, das Geschlecht, kardiovaskuläre oder metabolische Funktionen sowie durch die Atmung (Grossman und Taylor 2007). Die RSA spiegelt die kardio-respiratorische Kopplung, d.h. Fluktuationen der Herzrate in Abhängigkeit des Atemzyklus, wider (Jönsson und Hansson-Sandsten 2008). Dies beruht auf einer engen lokalen Beziehung zwischen den Neuronengruppen im Hirnstamm, die zum einen an der Generierung des respiratorischen Rhythmus beteiligt sind und zum anderen eine direkte synaptische Regulation kardio-vagaler Neurone ausüben (Baekey et al. 2008, Feldman und McCrimmon 2008). Vor allem die Atemfrequenz und die Atemtiefe, das sogenannte Tidalvolumen, können zu einer Veränderung der RSA führen (Grossman 1983, Grossman und Wientjes 2001).

Eine Assoziation zwischen der Depression und respiratorischer Symptome wurde in Querschnittsstudien beschrieben (Janson et al. 1994, Hajiro et al. 2000, Martinez-Moragon et al. 2003). Die Depression kann zu einer dyspnoeischen Atmung führen (Martinez-Moragon et al. 2003, Neuman et al. 2006), die sich klinisch in einer flachen, schnellen oder tiefen Atmung äußert. In der vorliegenden Studie, in der unmedizierte, schwer depressive Patienten und eine Kontrollgruppe verglichen wurden, zeigten sich jedoch die untersuchten Atemparameter wie die Atemfrequenz, die Inspirations- und Expirationszeit sowie die I:E-Ratio nicht signifikant verändert. Zudem zeigten sich die ermittelten Transferkurven, die den Einfluss der Atemfrequenz auf die RSA veranschaulichen und somit den Zusammenhang der Reflexbögen

des ANS in Abhängigkeit der Atemfrequenz darstellen (Berger et al. 1989, Berntson et al. 1993), im Gruppenvergleich nicht signifikant verändert.

Viele Untersuchungen der letzten Jahre fanden aufgrund eines beschriebenen Einflusses des Geschlechts (Chambers und Allen 2007, Voss et al. 2011) an depressiven Patientinnen statt. Darüber hinaus wurde für die Messung der Atemfrequenz und die mögliche Beeinflussung der RSA unter der Durchführung von Atemmanövern eine bessere Aussagefähigkeit bezüglich atemassoziiert Herzfrequenzschwankungen beschrieben (Denver et al. 2007, Tonhajzerova et al. 2009). Somit kann sich nicht nur die Größe des Patienten- und Kontrollkollektivs, sondern auch die Beeinflussung des Geschlechts oder die Messung der Spontanatmung in Ruhe limitierend auf unsere Untersuchungen ausgewirkt haben. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie an einem gemischten Patienten- und Kontrollkollektiv mit besagter Messung der Spontanatmung wurde unter Anwendung des *Heart-Rate-Deep-Breathing*-Tests neben einer reduzierten RSA eine Verminderung des I:E-Ratios (Tonhajzerova et al. 2009) sowie in einer späteren Studie mittels Lungenfunktionsdiagnostik eine ventilatorische Insuffizienz für depressive Patientinnen beschrieben (Donath et al. 2010). Die Untersuchungen weisen auf die in der Depression festgestellte verminderte Barorezeptorreflexsensitivität (Broadley et al. 2005, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010) und den verminderten Vagotonus im Zusammenhang mit Veränderungen der Atmung hin (Donath 2010). Demgegenüber wird für pulmonale Erkrankungen wie das Asthma bronchiale in Assoziation mit einer schweren Depression eine cholinerge Dominanz und verminderte Sensitivität auf eine adrenalinbedingte Bronchodilatation beschrieben. In Anbetracht der untersuchten reduzierten kardio-vagalen Kontrolle in der Depression deutet dies auf eine unabhängige Kontrolle von Atmung und Herz hin (Barton et al. 2007, Van Lieshout et al. 2009). Eine respiratorische Insuffizienz wird zudem mit veränderten Chemorezeptoren und vermittelten Mechanismen in Zusammenhang gebracht (Donath 2010). Des Weiteren werden neben der Modulation der efferenten neuronalen Aktivität von Hirnregionen wie des ACC und der Insula (Rosenkranz et al. 2005) immunologische, inflammatorische oder neuroendokrine Prozesse angenommen (Van Lieshout et al. 2009, Donath et al. 2010, Goodwin et al. 2012), die allesamt für die Erkrankung der Depression ätiologische Aspekte darstellen.

Andererseits wird auf eine enge Beziehung von veränderter Atmung und *Lifestyle* Faktoren wie Übergewicht, Rauchen oder körperliche Inaktivität im Rahmen der Depression hingewiesen (Tonhajzerova et al. 2009, Van Lieshout et al. 2009, Goodwin et al. 2012). Um einer Beeinflussung dieser Faktoren entgegen zu wirken, wurden in der vorliegenden Studie

die unmedizierten depressiven Patienten mit einer dem BMI, Rauchverhalten und körperlichen Aktivität entsprechenden Kontrollgruppe untersucht. Des Weiteren wird durch die hohe Komorbiditätsrate ein wesentlicher Einfluss von psychischen Erkrankungen wie der Angststörung und rezidivierender Hyperventilation beschrieben (Goodwin 2003, Barton et al. 2007), im Rahmen derer eine erhöhte Atemfrequenz und ein vermindertes Tidalvolumen untersucht worden sind (Tulen 1996, Greenberg und Kradin 2002). In den letzten Jahren wurde vor allem für die Panikstörung und die in den Untersuchungen angewendeten Atemtests eine Dysregulation der Atmung festgestellt (Sardinha et al. 2009, Van Duinen et al. 2010), die unter anderem mit einer erhöhten Kohlenstoffdioxidsensitivität und veränderter Aktivität limbischer Regionen einhergeht (Klein 1993, Gorman et al. 2000), die in die Atemregulation involviert sind. Für unsere Untersuchung wurden komorbide psychiatrische Erkrankungen in der Patienten- und Kontrollgruppe weitestgehend ausgeschlossen. Auch für andauernde Stresszustände, Zustände der Not sowie Traumata wird eine Dysbalance der neuronalen Aktivität des Hirnstammes und des limbischen Systems wie der Amygdala und des Hippocampus beschrieben (Lupien 2009). Diesbezüglich wurde in Verbindung mit einem traumatisierenden Lebensereignis nicht nur für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (Bryant et al. 2008), sondern auch im Rahmen einer schweren Depression eine erhöhte Atemfrequenz sowie eine verminderte RSA festgestellt (Cyranowski 2011). Ferner wird eine stressinduzierte Veränderung der Atmung durch die Untersuchung und die durchgeführten Atemmanöver disputiert (Grossman et al. 1991, Grossman und Taylor 2007, Cyranowski et al. 2011). Diese sei mit einer vorübergehenden antizipatorischen Anspannung sowie einem Hyperarousal der Probanden (Boiten et al. 1994) und einer Erhöhung des Sympathikotons assoziiert (Wilhelm 2004).

Zusammenfassend zeigte sich bei den unmedizierten, depressiven Patienten eine verminderte RSA, die unabhängig einer Veränderung der Atmung einen weiteren Parameter einer Dysregulation des ANS im Sinne einer verminderten kardio-vagalen Kontrolle darstellt. Die in den zuvor aufgeführten Studien beschriebenen Veränderungen der Atmung können nicht zweifelsfrei auf die Erkrankung der Depression per se zurückgeführt werden. Es ist unklar, welche genauen Mechanismen letztendlich der Ausbildung respiratorischer Symptome oder Erkrankungen im Rahmen der Depression zugrunde liegen, weshalb diese Symptome und Erkrankungen weiterer differenzierter Untersuchungen bedürfen.



### 5.3 Veränderungen der ApEn und crossApEn

Für die Untersuchung der Komplexität der Herzfrequenz haben wir uns für die Anwendung des Komplexitätsmaßes der ApEn entschieden, die uns Konklusionen auf zugrunde liegende supramedulläre Regulationssysteme ermöglichen sollte (Baumert et al. 2004, Guzzetti et al. 2005, Voss et al. 2006). Die ApEn wurde bereits zur Beurteilung gastraler Dysmotilitäten in der Depression (Quick et al. 2010) und in der Schizophrenie (Peupelmann et al. 2009b) eingesetzt. In beiden Studien zeigte sich die ApEn erhöht, was als erhöhte Komplexität und gestörte myoelektrische Aktivität im Sinne eines erhöhten sympathischen Einflusses interpretiert wurde.

Mittels der ApEn wurde eine Probandengruppe von 52 depressiven Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren untersucht. Die Komplexität der Herzfrequenz zeigte sich innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach einer instabilen Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt vermindert (Vigo et al. 2004). Es wurde gezeigt, dass es mit dem fortschreitenden Alter zu einer Verminderung der HRV und ihrer Komplexität kommt (Boettger et al. 2010a). Somit ist das hohe Alter des Patientenkollektivs, das damit verbundene gesteigerte Komorbiditätsrisiko sowie die kardiale Erkrankung als solche als limitierend zu betrachten. In unserer Gruppe der im Vergleich jüngeren, unmedizierten, depressiven Patienten ohne komorbide kardiovaskuläre Erkrankung zeigte sich die ApEn der RR-Intervalle im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe auch signifikant vermindert, was auf eine erhöhte Regularität und verminderte Komplexität der Herzrate hindeutet. Damit bestätigen wir bisherige Studien, die eine reduzierte Komplexität der Herzfrequenz mittels anderer nicht linearer Dynamiken feststellten (Voss et al. 2008, Boettger et al. 2008, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010). Insbesondere unter der Anwendung der Multiskalen-Entropie-Analyse konnte in den letzten Jahren eine konsistente signifikante Verminderung der Komplexität der Herzfrequenz in der Depression gezeigt werden (Leistedt et al. 2011, Yang und Tsai 2013, Valenza et al. 2014).

Depressionen führen zu Veränderungen der Hirnaktivität und langfristig auch zu Veränderungen der Hirnstruktur (Duman und Monteggia 2006). Mittels bildgebender Verfahren konnten diesbezüglich Aktivitätsänderungen zentraler Strukturen dargestellt werden, die auch für die Kontrolle des autonomen, insbesondere des kardialen autonomen Nervensystems eine Rolle spielen. So wurden konsistente Dysfunktionen des frontalen limbischen Netzwerkes, zu dem wir den PFC, den anterioren cingulären Kortex (ACC), die Amygdala und die Basalganglien zählen, sowie des Hippocampus und des Thalamus festgestellt (Mayberg 2003, Seminowicz et al. 2004, Mitterschiffthaler et al. 2006, Lee et al.

2008). Weiterhin kann es innerhalb der Depression zu neuronalen Aktivitätsänderungen der Inselrinde kommen, die für die emotionale Prozessierung zuständig ist (Nieuwenhuys 2012) und mit der Depressionsschwere negativ korreliert (Lee et al. 2007). Sie bildet ein mit dem PFC und dem anterioren cingulären Kortex verbundenes Netzwerk, das wechselseitig mit der Amygdala interagiert (Horn et al. 2010). Die subkortikal gelegenen Basalganglien sind für emotionale und kognitive Funktionen zuständig (Alexander et al. 1990). Durch ihre Verbindung zum Hippocampus, Amygdala, Ncl. caudatus, Thalamus und orbitofrontalen Kortex können sie die Entwicklung einer Depression sowie depressiver Symptome fördern (Bremner et al. 2002, Stathis et al. 2007). Die bei depressiven Patienten festgestellte Steigerung der Aktivität der Amygdala (Rigucci et al. 2010) steht unter anderem im Zusammenhang mit einer verminderten neuronalen Konzentration der GABA und einer reduzierten, zentralen, inhibitorischen Kontrolle durch den PFC (Levinson et al. 2010). In Folge dessen liegt eine mögliche Erklärung für die verminderte kardiale Komplexität in der Depression in der Disinhibition des zentralen Kerns der Amygdala durch den PFC und die im Folgenden durch den NTS vermittelte Hemmung des vagal-motorischen NA sowie des dorsalen vagal-motorischen Kerns (Thayer und Lane 2009).

Die meisten physiologischen Systeme sind aufgrund verschiedener Komponenten der intrinsischen systemischen Dynamik und nicht linearer Wechselbeziehungen durch eine hohe Komplexität charakterisiert (Voss et al. 2009). Die Kombination der nicht linearen dynamischen Methode der HRV-Analyse mit dem Biosignal der Atmung sollte uns diesbezüglich einen tieferen Einblick in die Modulation der kardio-vagalen Aktivität geben (Peupelmann et al. 2009b, Bär et al. 2010a, Berger et al. 2010). Darüber hinaus ermöglicht neben der Komplexität die Beurteilung der Kopplung beider Signale durch die Berechnung der crossApEn eine potentielle Widerspiegelung der Beziehung zwischen der Herzfrequenz und der Atmung unter der zentralen autonomen Kontrolle (Dick and Morris 2004).

In früheren Studien mit kardial gefährdeten, psychiatrischen Populationen mit akutem Alkoholmissbrauch, Panikstörung oder einer akuten Schizophrenie wurde bereits eine verminderte kardio-respiratorische Kopplung beschrieben (Caldirola et al. 2004, Bär et al. 2008, Peupelmann et al. 2009a). Im Zuge der veränderten kardio-respiratorischen Kopplung in der Schizophrenie wurde hier eine veränderte Aktivität der Amygdala und in Folge die Beeinflussung des Atemmusters und damit der verbundenen kardiovaskulären Parameter angenommen (Peupelmann et al. 2009a)

Im Vorfeld wurde bereits auf die Suggestion der Amygdala bei der Modulierung der Herzfrequenz im Rahmen der Depression eingegangen. Der zentrale Kern der Amygdala bzw.

das limbische und paralimbische System spielt für die kardiale (Thayer et al. 2009) als auch für die respiratorische Regulation (Hadziefendic und Haxhiu 1999) und so für die Interaktion beider Systeme (Hadziefendic und Haxhiu 1999, Homma und Masaoka 2008) eine wichtige Rolle. Die Netzwerkverbindungen zwischen dem kardialen und dem respiratorischen System sind auf Hirnstammebene lokalisiert (Dick und Morris 2004). Auch bei der Atmungsgenerierung werden über absteigende Fasern des zentralen Nucleus der Amygdala die Aktivität von präganglionären Neuronen und die Innervation der peripheren Region des respiratorischen Systems reguliert (Hadziefendic und Haxhiu 1999). Eines der wichtigsten bulbären, autonomen Integrationszentren ist der NTS, der mit der ventrolateralen Medulla (VLM) in Verbindung steht, die über kardiovaskuläre Neurone Herz-Kreislauf-Funktionen steuert und durch Neurone des respiratorischen Netzwerkes an der Anpassung und Erzeugung des Atemrhythmus mitwirkt (Haensch und Jost 2009).

Die kardio-respiratorische Kopplung in der Depression wurde mittels der crossApEn in einer Studie unserer Arbeitsgruppe an 52 schwer depressiven Patienten vor und nach einer fünfwöchigen Therapie mit Escitalopram (SSRI, n=26) im Vergleich zu Nortriptylin (TZA, n=26) untersucht (Bär et al. 2010a). Es zeigte sich keine Veränderung der Komplexität der Atmung, jedoch war die crossApEn als Index für die kardio-respiratorische Kopplung bei den depressiven Patienten unter einer Therapie mit Nortriptylin signifikant erhöht, so dass im Vergleich zu der mit Escitalopram therapierten Patientengruppe die kardio-respiratorische Kopplung reduziert und verbunden mit einer gesteigerten kardialen Mortalität beschrieben wurde (Bär et al. 2010a). Die Untersuchung wurde an depressiven unmedizierten und medizierten Patienten durchgeführt ohne eine vergleichende gesunde Kontrollgruppe in die Betrachtung einzuschließen.

Mit unserer Studie waren wir die Ersten, die das statistische Verfahren der crossApEn im Rahmen der Untersuchung an einem unmedizierten, schwer depressiven Patientenkollektiv im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe anwendeten. Entgegen unserer Annahme zeigte sich jedoch die Analyse der ApEn der Atmung sowie die crossApEn nicht signifikant verändert auf Seiten der unmedizierten depressiven Patienten. In Anbetracht des zuvor aufgeführten Studienergebnisses an medizierten depressiven Patienten deutet dies auf einen modulierenden Einfluss der antidepressiven Therapie mit Nortriptylin hin. Charakterisiert durch eine anticholinerge und Alpha-1-adrenerge Wirkung (Licht et al. 2008, Bär et al. 2010a), können TZA einen direkten Einfluss auf den peripheren, kardialen Plexus ausüben (Nilvebrant und Nordin 1991). Des Weiteren wird eine Interaktion mit der posterodorsalen medialen Amygdala und ihrer histaminergen Aktivität, die kardiovaskuläre Reflexe

beeinflusst, angenommen (Quagliotto et al. 2008). Dass TZA (z.B. Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin) einen wesentlichen Einfluss auf die kardiale autonome Regulation besitzen, konnte bereits in Übersichtsarbeiten für Kurz- und Langzeitableitungen der HRV unter Anwendung linearer und nicht linearer Messmethoden gezeigt werden (van Zyl et al. 2008, Kemp et al. 2010). Darüber hinaus wird ein Effekt für andere Substanzgruppen der AD wie SNRI oder SSRI propagiert (Licht et al. 2008, Licht et al. 2010). In einer Langzeitstudie von Licht und ihren Mitarbeitern über zwei Jahre wurde gezeigt, dass die antidepressive Therapie mit TZA, SNRI und SSRI die Verminderung der RSA als Ausdruck der kardio-respiratorischen Kopplung potenzieren können. Wurde die medikamentöse Therapie gestoppt, zeigten sich die Effekte auf die kardio-vagale Kontrolle reversibel (Licht et al. 2010). Zum Einen wurde unter Anwendung des nicht linearer Messverfahrens der sample Entropie ein nachhaltiger Effekt für SNRI (Venlafaxin) im Sinne einer Verminderung der kardio-respiratorische Kopplung gezeigt, der in Verbindung mit der noradrenergen Wirkung beschrieben wurde (Chang et al. 2012b). Zum Anderen wurde für SNRI kein Effekt auf die kardiale Regulation durch das ANS festgestellt (Kemp et al. 2010). Auch hinsichtlich der Wirkung der SSRI sind die Studienergebnisse widersprüchlich (Rechlin 1994, Roose et al. 1998, Volkers et al. 2004, van Zyl et al. 2008). Hingegen der beschriebenen Verminderung zeigten Untersuchungen keine autonome Dysregulation (Rechlin et al. 1994a, Kemp et al. 2010) oder eine Erhöhung der kardio-vagalen Kontrolle (Glassman et al. 2007), was durch eine Serotonin-vermittelnde Down-Regulation des sympathischen Tonus bedingt sein könnte (Agelink et al. 2001). Die Therapie mit SSRI wird mitunter als vorteilhaft beschrieben (Bär et al. 2010a) und ihnen ein durchaus kardio-protektiver Effekt zugeschrieben (Roose et al. 1998, Yeragani und Rao 2003), der unter anderem auf einer Alteration der Thrombozytenaggregation beruhe (Bruce und Musselman 2005). Ein wesentlicher Grund für die inkonsistenten Studienergebnisse können die verschiedenen pharmokodynamischen Profile der einzelnen AD darstellen. Beispielsweise besitzt in der Substanzgruppe der SSRI das Paroxetin eine stärkere Affinität zu Muskarinrezeptoren und einen anticholinergen Effekt als Fluvoxamin (Fujishiro et al. 2002, Kemp et al. 2011).

Zusammengefasst ergaben die Berechnungen der ApEn für die RR-Intervalle eine signifikante Erniedrigung dieser, was für eine gestörte vagale Modulation durch höher gelegene Regulationssysteme spricht. In Zusammenschau mit den nicht signifikanten Werten der ApEn der Atmung sowie der kardio-respiratorischen Kopplung ist diese nur für die Veränderungen am Herzen verantwortlich.

## 5.4 Assoziation der Veränderungen mit der Psychopathologie

Die analysierten Parameter der HRV sowie die RSA, die Atmung und die Komplexitätsmaße (ApEn, crossApEn) korrelierten wir mit den Symptomen des ANS-Scores sowie mit den Gesamtscores der psychopathologischen Skalen (BDI und HAMD). Schlussendlich zeigten sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Schwere der Depression und den Parametern der autonomen Funktion des Herzens, der Atmung und der kardiorespiratorischen Kopplung.

In den letzten Jahren zeigten einige Studien eine negative Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Verminderung der HRV (Agelink et al. 2001, Agelink et al. 2002, Guinjoan et al. 2004, Bär et al. 2010a). Dieses korrelative Verhältnis wurde in einer Metaanalyse mit einem wesentlich größeren Untersuchungskollektiv nicht nur für lineare, sondern vor allem für nicht lineare Messungen der HRV beschrieben (Kemp et al. 2010). Zudem scheint die Dauer der depressiven Episode negativ (Agelink et al. 2001) und eine klinische Verbesserung der depressiven Symptomatik positiv mit der HRV zu korrelieren (Agelink et al. 2004).

Im Gegensatz dazu haben Untersuchungen, auch an einem größeren Patientenkollektiv, keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Parameter der HRV-Analyse festgestellt (Udupa et al. 2007, Licht et al. 2008, Koschke et al. 2009). Statt auf eine Assoziation mit der Schwere der Depression wurde eine verminderte kardio-vagale Kontrolle in Bezug zu individuellen psychischen Symptomen der Depression gesetzt (Rottenberg 2007). Unter anderem korrelierte die verminderte kardio-vagale Kontrolle negativ mit der Suizidalität und positiv mit der von depressiven Patienten berichteten Traurigkeit (Rottenberg et al. 2002, Rottenberg et al. 2007a, Chang et al. 2012a). Darüber hinaus sei eine verminderte kardio-vagale Aktivität mit einer erhöhten Impulsivität, maladaptiven Bewältigungsstrategien sowie einer Alkohol- und Drogenabhängigkeit assoziiert (Catanzaro 2000, Beauchaine 2001, Ingjaldsson et al. 2003).

In anderen Studien wird wiederum eine signifikante negative Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Reduktion der HRV beschrieben, die durch die mit einer schweren depressiven Episode einhergehenden somatischen Symptome hervorgerufen wird (Kemp et al. 2010, Chang et al. 2012a). Beispielsweise zeigten Bylsma et al. in ihrer Studie an schwer depressiven Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer remittierten Depression und gesunden Kontrollen, dass vor allem die berichtete Schlafstörung im Rahmen der schweren Depression mit einer verminderten kardio-vagalen Kontrolle assoziiert ist (Bylsma et al. 2014). Untersucher gehen soweit zu behaupten, dass somatische Symptome wie die

Schlafstörung, die Appetitlosigkeit oder die Müdigkeit mit einer größeren Verminderung der HRV assoziiert sind als kognitive Symptome, worunter die Anhedonie, die Konzentrationsminderung, das Gefühl der Wertlosigkeit oder Suizidgedanken gezählt werden (de Jonge et al. 2007). Der in unserer Studie angewendete ANS-Score sollte uns in diesem Zusammenhang unter anderem Rückschlüsse auf die Assoziation kardialer Symptome (Herzrhythmusstörung, Herzrasen) mit Veränderungen der HRV, der RSA oder der Komplexitätsmaße wie der ApEn der Herzfrequenz erlauben. Der ANS-Score wurde erstmals in der Studie von Ruhland und ihrer Arbeitsgruppe angewendet, die die gastrale Motilität bei unmedizierten, schwer depressiven Patienten untersuchte. Die festgestellte Tachygastrie auf Seiten der depressiven Patienten korrelierte positiv mit den klinisch imponierenden, gastralen Beschwerden (Ruhland et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich auch die bezüglich keine signifikanten korrelativen Verhältnisse.

In Zusammenschau der Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse ist die autonome Dysregulation bei unseren unmedizierten, schwer depressiven Patienten nicht mit der Schwere der Depression oder den erhobenen klinischen Symptomen des autonomen Nervensystems assoziiert. Jedoch weisen Studien auf die bedeutende Assoziation verschiedener psychischer und somatischer Symptome und Symptomkonstellationen mit Veränderungen der Parameter der autonomen Funktionen des Herzens hin.

## 5.5 Limitationen und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die crossApEn der Herz- und Atemfrequenz an unmedizierten Patienten mit einer schweren Depression untersucht. Insgesamt wurden 36 Probanden, davon 18 unmedizierte, depressive Patienten und 18 in Anzahl, Alter und Geschlecht äquivalente gesunde Kontrollen, eingeschlossen. Die Größe der Probandengruppe wurde als determinierender Faktor für lineare und nicht lineare Messungen der HRV deklariert (Kemp et al. 2010), so dass in folgenden Studien eine größere Patienten- sowie Kontrollgruppe gewählt werden, um die Aussagekraft der untersuchten kardialen sowie respiratorischen Parameter zu stärken. Zudem könnte das Alter der Probanden, welches durchschnittlich über 40 Jahre lag, einen limitierenden Faktor darstellen. Es gibt Studien, die eine Beeinträchtigung der HRV und ihrer Komplexität mit dem zunehmendem Alter feststellten (Ferrari et al. 2003, Boettger et al. 2010a). Die Messung eines noch jüngeren Probandenkollektives könnte zu wesentlich mehr signifikanten Ergebnissen führen.

Aufgrund der Beeinflussung des ANS und somit der Messergebnisse wurden anamnestisch zusätzliche, psychiatrische Erkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen ausgeschlossen. Bei den untersuchten Patienten fanden zudem toxikologische Blutuntersuchungen statt. Durch die Anamnese und Fremdanamnese wurde ein Antidepressiva-freies Intervall von vier Wochen verifiziert. Trotz allem besteht ein Restrisiko für mögliche Medikamenteneinnahmen, interagierende Antipsychotika und bestehende Medikamentenrückstände. Ferner hat der Nikotinkonsum unserer Probanden eine Wirkung auf das ANS bzw. die kardiale Aktivität im Sinne einer erhöhten Herzfrequenz. Die Probanden waren zwar angehalten diesen zwei Stunden vor den Messungen zu unterbinden, jedoch war eine strikte Überprüfung diesbezüglich nicht möglich.

Des Weiteren setzten wir einen Fragebogen zur Erfassung klinisch subjektiver Symptome des autonomen Nervensystems ein. Dieser umfasste vorwiegend gastrointestinale sowie kardiale Symptome. Mit unserer Arbeit fokussierten wir uns auf das kardiale sowie respiratorische System und ihre Kopplung, sodass für weitere Studien die Erweiterung des Fragebogens um respiratorische Beschwerden für die Korrelationsanalysen vorteilhaft wäre. Darüber hinaus wäre die Untersuchung depressiver Subgruppen sowie Symptom assoziierter Veränderungen der HRV, der Atmung und der kardio-respiratorischen Kopplung im Rahmen der schweren Depression von Interesse.

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie keine metabolischen Atemreize berücksichtigt. Diese Reize können von der arbeitenden Muskulatur, zentralen oder kutanen Thermorezeptoren, Schmerzrezeptoren, Pressorezeptoren des Kreislaufs, Hormonen sowie

veränderten arteriellen Werten von  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$  und pH über Afferenzen zur Formatio retikularis gelangen und die Anpassung der Atmung an verschiedene Bedingungen ermöglichen. Eine hohe Sensitivität besteht gegenüber Veränderungen des  $P_{CO_2}$ . (Damas-Mora et al. 1982, Speckmann 2008). Dies würde zum einen die Erfassung weiterer Biosignale wie der Blutdruckvariabilität erfordern und zum anderen den Einsatz invasiver Messverfahren wie die Blutgasanalyse implizieren. Veränderungen der Blutdruckvariabilität konnten bereits im Rahmen der Depression gezeigt werden (Koschke et al. 2009). Darüber hinaus wurde bereits eine autonome Dysregulation für andere Organsysteme mittels des Pupillenreflexes (Bär et al. 2004) und der Elektrogastroskopie (Quick et al. 2010) untersucht. Im Bezug dazu wäre zu überlegen, anstelle des FAN-Gerätes, andere Messsysteme wie das LifeShirt-System (Rachow 2011) einzusetzen, welches Messmethoden wie das EKG, die respiratorische Induktionsplethysmografie, die Messung des Hautleitniveaus und der Hauttemperatur in einem Messsystem vereint.

Des Weiteren könnten folgende Studien die Untersuchung der ApEn mit anderen Komplexitätsmaßen ergänzen, um ihre Aussagekraft im Vergleich zu anderen Verfahren der systemischen Dynamik zu verifizieren oder zu komplementieren. Die Berechnung der ApEn unterliegt einigen Limitationen. Sie erfordert immer gleichbleibende und störfreie Daten, ist von der Aufnahmezeit abhängig, es kommt häufig zu systematischen Messabweichungen und Ausreißer wie nicht detektierte Schläge oder Artefakt, die die Entropiewerte beeinflussen können. Andere Komplexitätsmaße sind stabiler gegenüber der Messlänge und der Datenreihe. Hierzu zählen die *samplApEn* (Richman und Moorman 2000), die normalisierte ApEn (Fonseca et al. 2012b), das Gaussian Kernel ApEn (Xu et al. 2005), die Fuzzy ApEn (Chen et al. 2009), die modifizierte sample Entropie (Xie et al. 2008) oder Kreuzkorrelationsfunktionen (Rachow 2011).

Die simultane Aufnahme von Signalen verschiedener Endorgane, die durch das ANS versorgt werden, könnte zudem durch Untersuchungen mittels der Anwendung der funktionellen Bildgebung ergänzt werden. So konnte in einer MRT Studie von Ziegler et. al dem ventromedialen, präfrontalen Kortex (vmPFC) durch die Anwendung der *crossApEn* eine wichtige Rolle innerhalb der Kontrolle des ANS zugesprochen werden. Eine verminderte *crossApEn* zwischen vmPFC und der RR-Intervalle deutete auf eine verminderte Asynchronie, im Gegensatz zu anderen Hirnregionen, hin. In weiteren Studien könnte dieses Studiendesign auf die Untersuchung depressiver Störungen, der Regulation der Atmung und ihre kardio-respiratorischen Integrationsfähigkeit übertragen und erweitert werden (Ziegler et al. 2009).



## 6 Schlussfolgerung

In Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie konnten wir eine Verminderung der kardio-vagalen Kontrolle im Rahmen der schweren untherapierten Depression feststellen und bestätigen so frühere Untersuchungen. Die kardio-vagale Dysfunktion führte bei unserem depressiven Patientenkollektiv bezüglich der Herzratenvariabilität zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, des LF/HF-Ratio sowie zu einer Erniedrigung der RSA. Dies konnte auch durch die Verminderung der ApEnRR gezeigt werden, die auf eine hohe Regularität bzw. verminderte Komplexität und damit verbundene reduzierte parasympathische Aktivität hinweist.

Unter der Annahme, dass die Atmung in der Depression einer Veränderung unterliegt, untersuchten wir das Atemmuster (Atemfrequenz, Inspirations- und Expirationszeit, I:E-Ratio), die Auswirkung auf die Herzratenvariabilität sowie die Komplexität der Atmung. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Atmung unserer schwer depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine Veränderung aufweist. Die erstmals in unserer Studie durchgeführte Analyse der crossApEn, der Kopplung zwischen Herzfrequenz und Atmung, unterlag ebenfalls keiner signifikanten Veränderung im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe.

Demzufolge besteht bei unserem unmedizierten, schwer depressiven Patientenkollektiv ausschließlich eine kardiale autonome Dysregulation im Sinne einer verminderten vagalen Kontrolle. Aufgrund der Limitationen der Studie ist eine Veränderung der Atmung und der kardio-respiratorischen Kopplung in der Depression jedoch nicht auszuschließen. Es sind weitere Studien notwendig, die mittels differenzierter Messverfahren und unter Ausschluss beeinflussender Faktoren die Atmung sowie die kardio-respiratorische Kopplung im Rahmen der schweren Depression untersuchen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 113 (1-2):139-149.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Postert T, Linka T, Rotterdam S, Klieser E. 2001. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord*, 62 (3):187-198.
- Agelink MW, Klimke A, Cordes J, Sanner D, Kavuk I, Malessa R, Klieser E, Baumann B. 2004. A functional-structural model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *Eur J Med Res*, 9 (1):37-50.
- Albert C, Chae C, Rexrode K, JE M, I K. 2005. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*, 111 (4):480-487.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 85:119-146.
- Anand A, Charney DS. 2000. Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 10:16-24.
- Angermann C, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, Members. M-HSlaC. 2016. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315 (24):2683-2693.
- Angst J. 1966. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Springer Berlin Heidelberg.
- Anisman H. 2009. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 34 (1):4-20.
- APA. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Appelhans BM, Luecken LJ. 2006. Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. Review of General Psychology: Journal of Division 1, of the American Psychological Association, 10 (3):229-240.
- Baekey DM, Dick TE, Paton JFR. 2008. Pontomedullary transection attenuates central respiratory modulation of sympathetic discharge, heart rate and the baroreceptor reflex in the in situ rat preparation. *Exp Physiol*, 93 (7):803-816.
- Bähr M, Frotscher M. 2009. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie-Funktion-Klinik. Georg Thieme Verlag KG.
- Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. 2006. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry*, 59 (5):395-400.
- Bär KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G, Sauer H. 2004. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord*, 82 (2):245-252.
- Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Neubauer R, Jochum T, Voss A, Yeragani VK. 2008. Reduced cardio-respiratory coupling in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend*, 98 (3):210-217.
- Bär KJ, Boettger MK, Neubauer R, Grotelüschen M, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006a. Heart Rate Variability and Sympathetic Skin Response in Male Patients Suffering From Acute Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (9):1592-1598.
- Bär KJ, Schuhmacher A, Höfels S, Schulz S, Voss A, Yeragani VK, Maier W, Zobel A. 2010a. Reduced cardio-respiratory coupling after treatment with nortriptyline in contrast to S-citalopram. *J Affect Disord*, 127 (1-3):266-273.
- Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J of Psychiatri Res*, 39 (5):519-527.

- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007a. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Bär KJ, Boettger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. 2007b. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* (1985), 102 (3):1051-1056.
- Bär KJ, Ebert A, Boettger MK, Merz S, Kiehntopf M, Jochum T, Juckel G, Agelink MW. 2010b. Is successful electroconvulsive therapy related to stimulation of the vagal system? *J Affect Disord*, 2010 Sep;125(1-3):323-9. Epub 2010 Mar 3.
- Bär KJ, Boettger MK, Boettger S, Groteluschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006b. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug Alcohol Depend*, 85 (1):66-74.
- Bär KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. 2010c. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36 (5):1050-1058.
- Barton DA, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, Haikerwal D, Brechley C, Socratous F, Kaye DM, Schlaich MP, Hickie I, Lambert GW. 2007. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*, 25:2117-2124.
- Baumeister H, Korinthenberg K, Bengel J, Harter M. 2005. [Bronchial asthma and mental disorders -- a systematic review of empirical studies]. *Psychother, Psychosom, Med Psychol*, 55 (5):247-255.
- Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2004. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf Med*, 43:202-206.
- Baumert M, Lambert GW, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, McGrane M, Barton D, Nalivaiko E. 2008. QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295 (3):H962-H968.
- Beauchaine T. 2001. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev Psychopathol*, 13 (2):183-214.
- Beauchaine T. 2015. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Transdiagnostic Biomarker of Emotion Dysregulation and Psychopathology. *Curr Opin Psychol* 3:43-47.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4 (6):561-571.
- Bennett DS, Ambrosini PJ, Kudes D, Metz C, Rabinovich H. 2005. Gender differences in adolescent depression: Do symptoms differ for boys and girls? *J Affect Disord*, 89 (1-3):35-44.
- Berger M, van Calker D, Brakemeier EL, Schramm E. 2009. Affektive Störungen. *Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie*. München: Urban & Fischer, 491-593.
- Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. 1989. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol*, 256 (1):142-152.
- Berger S, Boettger MK, Tancer M, Guinjoan SM, Yeragani VK, Bär KJ. 2010. Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (2):406-411.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: The modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev*, 98 (4):459-487.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1993. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30 (2):183-196.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Fieldstone A. 1996. Illusions, arithmetic, and the bidirectional modulation of vagal control of the heart. *Biol Psychology*, 44 (1):1-17.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 2013. Wahrnehmung und die Bedeutung für Verhalten. In: Springer-Verlag, Hrsg. *Biologische Psychologie*. 301-449.
- Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H. 2005. Herz und Hirn - Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 73 (EFirst):192-205.

- Boettger MK, Schulz S, Berger S, Tancer M, Yeragani VK, Voss A, Bär KJ. 2010a. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 15 (2):165-174.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ. 2008. Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar Disord*, 10 (2):276-284.
- Boettger S, Müller HJ, Oswald K, Puta C, Donath L, Gabriel HHW, Bär KJ. 2010b. Inflammatory changes upon a single maximal exercise test in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (3):475-478.
- Boiten F, Frijda N, Wientjes C. 1994. Emotions and respiratory patterns: review and critical analysis. *Int J Psychophysiol*, 17(2):103-128.
- Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, Schirinzi S, Falcone R, Buzzi P, Storti C, Falcone C. 2009. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *Int J Mol Med*, 26 (6):813-818.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. 2002. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 51 (4):273-279.
- Bruce E, Musselman D. 2005. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 67 (1):34-36.
- Bruhn J, Röppcke H, Hoeft A. 2000. Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, 92 (3):715-726.
- Brunoni AR, Kemp A, Dantas E, Goulart A, Nunes M, Boggio P, Mill J, Lotufo P, Fregni F, Benseñor I. 2013. Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 (9):1937-1949.
- Bryant R, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane A. 2008. A multisite study of initial respiration rate and heart rate as predictors of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 69(11):1694-1701.
- Burnstock G. 1992. *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*. Harwood-Academic Publishers.
- Bylsma L, Salomon K, Taylor-Clift A, Morris B, Rottenberg J. 2014. Respiratory sinus arrhythmia reactivity in current and remitted major depressive disorder. *Psychosom Med*, 76 (1):66-73.
- Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, Migliarese G, Perna G. 2004. Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (1):79-87.
- Carney RM, Freedland KE. 2008. Depression in Patients with Coronary Heart Disease. *Am J Med*, 121 (11, Supplement 2):S20-S27.
- Carney RM, Freedland KE. 2009. Treatment-resistant depression and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 54:958-959.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. 2005. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*, 67 Suppl 1:S29-33.
- Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. 1988. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res*, 32 (2):159-164.
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Watkins LL, Catellier D, Jaffe AS, Yeragani VK. 2003. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med*, 65 (2):177-180.
- Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. 2001. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 104 (17):2024-2028.
- Catanzaro S. 2000. Mood Regulation and Suicidal Behavior. In: Joiner T, Rudd M, Hrsg. *Suicide Science*. Springer US, 81-103.
- Chambers AS, Allen JJ. 2007. Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: implications for differential cardiovascular mortality. *Biol Psychol*, 75 (1):32-36.
- Chang H, Chang C, Chen C, Kuo T, Lu R, Huang S. 2012a. Major depression is associated with cardiac autonomic dysregulation. *Acta Neuropsychiatr*, 24 (6):318-327.
- Chang J, Ha K, Yoon I, Yoo C, Yi S, Her J, Ha T, Park T. 2012b. Patterns of cardiorespiratory coordination in young women with recurrent major depressive disorder treated with escitalopram or venlafaxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39 (1):136-142.

- Chen W, Zhuang J, Yu W, Wang Z. 2009. Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, and SampEn. *Med Eng Phys*, 31 (1):61-68.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. 2002. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys Re Lett*, 89 (6):068102.
- Cyranowski J, Hofkens T, Swartz H, Salomon K, Gianaros P. 2011. Cardiac vagal control in nonmedicated depressed women and nondepressed controls: impact of depression status, lifetime trauma history, and respiratory factors. *Psychosom Med* 73 (4):336-343.
- Dalack GW, Roose SP. 1990. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 51:4-9.
- Damas-Mora J, Souster L, Jenner FA. 1982. Diminished hypercapnic drive in endogenous or severe depression. *J Psychosom Res*, 26 (2):237-245.
- Davidson J, Turnbull CD. 1986. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *Br J Psychiatry*, 148:442-446.
- De Guevara M, Schaufele SI, Nicola-Siri LC, Fahrner RD, Ortíz-Frágola E, Martínez-Martínez JA, Cardinali DP, Guinjoan SM. 2004. Worsening of depressive symptoms 6 months after an acute coronary event in older adults is associated with impairment of cardiac autonomic function. *J Affect Disorders*, 80 (2):257-262.
- de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. 2007. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*, 69 (8):735-739.
- Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. 2000. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Several Causes: The ARIC Study. *Circulation*, 102 (11):1239-1244.
- Denver JW, Reed SF, Porges SW. 2007. Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. *Biol Psychol*, 74 (2):286-294.
- DeStatis 2008. Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen [http:// www. destatis. de/ jetspeed/ portal/ cms/ Sites/ destatis/ Internet/ DE/ Presse/ pm/ 2010/ 08/ PD10\\_\\_ 280\\_\\_ 23631. psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/08/PD10__280__23631.psml).
- Dick TE, Morris KF. 2004. Quantitative analysis of cardiovascular modulation in respiratory neural activity. *J Physiol*, 556 (Pt 3):959-970.
- Dickens C, McGowen L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Headerty A, Creed F. 2008. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med*, 70:450-455.
- DIMDI ICD-10-GM Version 2011 [http:// www. dimdi. de/ static/ de/ klassi/ icd-10- who/ kodesuche/ onlinefassungen/ htmlamtl 2011/ block- f30- f39. htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2011/block-f30-f39.htm).
- Donath L, Puta C, Boettger S, Mueller H, Faude O, Meyer T, Bär KJ, Gabriel H. 2010. Ventilatory inefficiency in major depressive disorder: a potential adjunct for cardiac risk stratification in depressive disorders? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (6):882-887.
- Duman RS, Monteggia LM. 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59 (12):1116-1127.
- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. 2006. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet* 367 (9505):153-167.
- Elhwuegi A. 2004. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28:435-451.
- Engoren M. 1998. Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 26 (11):1817-1823.
- Esperer H, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Herzratenvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden: Intensiv- und Notfallbehandlung, 28:82-99.
- Fan A, Strine T, Jiles R, Mokdad A. 2008. Depression and anxiety associated with cardiovascular disease among persons aged 45 years and older in 38 states of the United States, 2006. *Prev Med*, 46 (5):445-450.
- Fava M, Kendler KS. 2000. Major depressive disorder. *Neuron*, 28 (2):335-341.
- Feldman JL, McCrimmon DR. 2008. Neural control of breathing. In: Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, Hrsg. *Fundamental Neuroscience*. Burlington, San Diego: Academic Press/Elsevier, 967-990.
- Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. 2003. Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol*, 95 (6):2591-2597.

- First MB, Spitze RI, Gibbon M, Williams JBW. 1997. Structured Clinical Interview for DMS- IV Axis I Disorders- Clinician Version (SKID-CV). 4 Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Fonseca S, Milho Jo, Passos P, Araujo D, Davids K. 2012a. Approximate entropy normalized measures for analyzing social neurobiological systems. *J Mot Behav*, 44 (3):179-183.
- Frasure-Smith N, Lespérance F. 2010. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart*, 96:173-176.
- Friedman BH. 2007. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychology*, 74 (2):185-199.
- Fujishiro J, Imanishi T, Onozawa K, M. T. 2002. Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine. *Eur J Pharmacol* 454 (2-3):183-188.
- Furey ML, Drevets WC. 2006. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (10):1121-1129.
- Galil N. 2000. Depression and asthma in children. *Curr Opin Pediatr*, 12 (4):331-335.
- Glassman A, Bigger J, Gaffney M, Van Zyl L. 2007. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (9):1025-1031.
- Goldberger JJ, Ng J. 2010. Practical signal and image processing in clinical cardiology. New York; London: Springer.
- Goodwin R. 2003. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*, 36:698-703.
- Goodwin R, Bandiera F, Steinberg D, Ortega A, Feldman J. 2012. Asthma and mental health among youth: etiology, current knowledge and future directions. *Expert Rev Respir Med*, 6 (4):397-406.
- Gorman J, Kent J, Sullivan G, Coplan J. 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157(4):493-476.
- Gotlib IH, Hammen CL. 1992. Psychological Aspects of Depression: Toward a Cognitive-Interpersonal Integration. Oxford, England: John Wiley & Sons
- Greenberg B, Kradin LR. 2002. Lung disease. The American Psychiatric Publishing textbook of consultation-liaison psychiatry. Washington, DC [u.a.]: American Psychiatric Publ., 546.
- Groen G, Petermann F. 2011. Depressive Kinder und Jugendliche. Hogrefe Verlag.
- Grossman P. 1983. Respiration, Stress, and Cardiovascular Function. *Psychophysiology*, 29 (3):284-300.
- Grossman P, Wientjes CJ. 2001. How breathing adjusts to mental and physical demands. In: Haruki Y, Homma I, Umezawa A, Masaoka, (Eds.) Y, Hrsg. Respiration and Emotion. New York: Springer, 43-55.
- Grossman P, Taylor E. 2007. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*, 74 (2):263-285.
- Grossman P, Karemaker J, Wieling W. 1991. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiology*, 28 (2):201-216.
- Guinjoan S, de Guevara M, Correa C, Schaufele S, Nicola-Siri L, Fahrer R, Ortiz-Frágola E, Martínez-Martínez J, Cardinali D. 2004. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes. *J Psychosom Res* 56 (1):83-88.
- Guinjoan SM, Bernabo JL, Cardinali DP. 1995. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59 (3):299-302.
- Guyenet PG. 1990. Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. In: Loewy AD, Spyer KM, Hrsg. Central Regulation of Autonomic Functions. New York, Oxford: Oxford University Press, 145-167.
- Guyenet PG. 2000. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. *Respir Physiol*, 121:147-162.
- Guyton AC, Hall JE, Reed Elsevier India Private L. 2007. Textbook of medical physiology. India: Elsevier Saunders : Reed Elsevier India Private Ltd.

- Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Malliani A, Porta A. 2005. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*, 112 (4):465-470.
- Hadziefendic S, Haxhiu M. 1999. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *J Auton Ner Syst*, 76:135-145.
- Haensch CA, Jost W. 2009. Autonomes Nervensystem- Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder. Stuttgart, Germany: W. Kohlhammer Druckerei GmbH.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, T O. 2000. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 94 (4):841-846.
- Hamilton M. 1960. A Rating Scale for Depression. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 23:56-62.
- Harris EC, Barraclough B. 1997. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170 (3):205-228.
- Härter M. 2010. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; Nationale Versorgungsleitlinie. Unipolare Depression. Wien; New York: Springer.
- Härter M, Schneider F. 2012. Affektive Störungen. *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer-Verlag, 295-320.
- Härter M, Baumeister H, Bengel J. 2007. Psychische Störungen bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung aus der medizinischen Rehabilitation. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer Medizin, 55-70.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. 2006. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (10):1097-1106.
- Hautzinger M. 2003. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen : Behandlungsanleitungen und Materialien. Weinheim [u.a.]: Beltz PVU.
- Hick C. 2009. Intensivkurs Physiologie Buch. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Homma I, Masaoka Y. 2008. Breathing rhythms and emotions. *Exp Physiol*, 93 (9):1011-1021.
- Honda K, Goodwin RD. 2004. Cancer and Mental Disorders in a National Community Sample: Findings from the National Comorbidity Survey. *Psychoth Psychosom*, 73 (4):235-242.
- Horn D, Yu C, Steiner J, Buchmann J, Kaufmann J, Osoba A, Eckert U, Zierhut K, Schiltz K, He H, Biswal B, Bogerts B, M. W. 2010. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Front Syst Neurosci* 4. pii:33.
- Hugdahl K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurobiol*, 6 (2):252-258.
- Huikuri HV, Perkiomaki JS, Maestri R, Pinna GD. 2009. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367 (1892):1223-1238.
- Huikuri HV, Mäkikallio T, Airaksinen KEJ, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. 1999. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *Journal of the American College of Cardiology*, 34 (7):1878-1883.
- Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. 2000. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101 (1):47-53.
- Hyde JSM, Amy H.; Abramson, Lyn Y. 2008. The ABCs of depression: Integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev*, Vol 115 (2):291-313.
- Ingjaldsson J, Laberg J, Thayer J. 2003. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatry* 54 (12):1427-1436.
- Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. 1999. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399 (6735):461-465.
- Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Muller N, Lieb R. 2004. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34 (4):597-611.

- Jänig W. 2006. Visceral afferent neurons and autonomic regulations. The integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press, 37-65.
- Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM. 1974. Acetylcholine and depression. *Psychosom Med*, 36 (3):248-257.
- Janson C, Björnsson E, Hetta J, Borman G. 1994. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *American Journal of Critical Care Medicine*, 149:930-934.
- Jönsson P, Hansson-Sandsten M. 2008. Respiratory sinus arrhythmia in response to fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Scand J Psychol*, 49 (2):123-131.
- Kales H, Maixner D, Mellow A. 2005. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Abstracts in Social Gerontology*, 48 (4).
- Kamath MV, Fallen EL. 1993. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*, 21 (3):245-311.
- Kampffhammer HP. 2005. Depressiv-ängstliche Störung bei somatischen Krankheiten. In: Möller H-J, Laux G, Deister A, Hrsg. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme, 1559-1575.
- Kaufman J, Charney D. 2000. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 12 Suppl 1:69-76.
- Kemp AH, Quintana D, Malhi G. 2011. Effects of serotonin reuptake inhibitors on heart rate variability: methodological issues, medical comorbidity, and clinical relevance. *Biol Psychiatry*, 69 (8):e25-26; author reply e27-28.
- Kemp AH, Quintana DS, Felmingham KL, Matthews S, Jelinek HF. 2012. Depression, Comorbid Anxiety Disorders, and Heart Rate Variability in Physically Healthy, Unmedicated Patients: Implications for Cardiovascular Risk. *PLoS ONE*, 7 (2):e30777.
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. 2010a. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*, 67 (11):1067-1074.
- Kemp AH, Brunoni AR, Santos IS, Nunes MA, Dantas EM, Carvalho de Figueiredo R, Pereira AC, Ribeiro AL, Mill JG, Andreão RV, Thayer JF, Benseñor IM, Lotufo PA. 2014a. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *American Journal of Psychiatry*, 171 (12):1328-1334.
- Kessing LV. 2008. Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 192 (4):290-293.
- Kessler RC. 2003. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289 (23):3095-3105.
- Kessler RC. 2003 Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74 (1):5-13.
- Keyes C. 2005. The nexus of cardiovascular disease and depression revisited: The complete mental health perspective and the moderating role of age and gender. *Abstracts in Social Gerontology*, 48 (1).
- Klein D. 1993. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (4):306-317.
- Kobayashi M, Musha T. 1982. 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*, 29 (6):456-457.
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bär KJ. 2009. Autonomy of Autonomic Dysfunction in Major Depression. *Psychosom Med*, 71 (8):852-860.
- Kraepelin E. 1899. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: J. A. Barth.
- Kraepelin E. 1910, 1913. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: J.A.Barth.
- Kühner C. 2003. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*, 108 (3):163-174.
- Ladwig KH, Emeny RT, Häfner S, Lacruz ME. 2011. Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 54 (1):59-65.
- Leake CD. 1968. Historical Aspects of the Autonomic Nervous System. *Anesthesiology*, 29 (4):623-624.



- Lee B-T, Seok J-H, Lee B-C, Cho SW, Yoon B-J, Lee K-U, Chae J-H, Choi I-G, Ham B-J. 2008. Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (3):778-785.
- Lee BT, Seong Whi C, Hyung Soo K, Lee BC, Choi IG, In Kyoan L, Ham BJ. 2007. The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 (7):1487-1492.
- Lee MC, Klassen AC, Heaney LM, Resch JA. 1976. Respiratory rate and pattern disturbances in acute brain stem infarction. *Stroke*, 7 (4): 382-385.
- Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R, McLeod D, Hildebrandt G, Egner S, Steinbrenner B, Liebmann P, Zapotoczky HG. 1999. Influence of age on the parasympatholytic property of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*, 85 (2):199-207.
- Leistedt S, Linkowski P, Lanquart J, Mietus J, Davis R, Goldberger A, Costa M. 2011. Decreased neuroautonomic complexity in men during an acute major depressive episode: analysis of heart rate dynamics. *Transl Psychiatry*, 1:e27.
- Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ. 2010. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 67 (5):458-464.
- Lewis MJ, Short AL, Lewis KE. 2006. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respir Med*, 100 (10):1688-1705.
- Licht CMM, de Geus EJC, van Dyck R, Penninx BWJH. 2010. Longitudinal Evidence for Unfavorable Effects of Antidepressants on Heart Rate Variability. *Biol Psychiatry*, 68 (9):861-868.
- Licht CMM, de Geus EJC, Zitman FG, Hoogendijk WJG, van Dyck R, Penninx BWJH. 2008. Association Between Major Depressive Disorder and Heart Rate Variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry*, 65 (12):1358-1367.
- Lieb K, Fraunknecht S, Brunnhuber S. 2008. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie München* [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel M. 2009. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*, 117 (1-2):1-17.
- Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M. 2009. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, (439):27-46.
- Malik M. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93 (5):1043-1065.
- Malik M. 2004. Standard measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ eds. *Dynamic Electrocardiography*. New York: Blackwell Futura Publishing.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84 (2):482-492.
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. 1994. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5 (3):274-286.
- Malzberg B. 1937. Mortality among patients with in involution melancholia. *Am J Psychiatr*, 93:1231-1238.
- Martinez-Moragon E, Perpina M, Belloch A, de Diego A, Martinez-Frances M. 2003. Determinants of dyspnea in patients with different grades of stable asthma. *J Asthma*, 40 (4):375-382.
- Mayberg HS. 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 65 (1):193-207.
- McCaffrey D, Griffin B, Almirall D, Slaughter M, Ramchand R, Burgette L. 2013. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med*, 32 (19):3388-3414.
- McCann BS, Landes SJ. 2010. Hypnosis in the treatment of depression: considerations in research design and methods. *Int J Clin Exp Hypn*, 58 (2):147-164.
- McHugh PR. 2007. Book Review. *New England Journal of Medicine*, 357 (9):947-948.

- Mitterschiffthaler MT, Ettinger U, Mehta MA, Mataix-Cols D, Williams SC. 2006. Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging*, 23 (6):851-861.
- Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P. 2011. Affektive Störungen. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, Spezielle Psychiatrie*. Springer-Verlag, 363-461.
- Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, Voica M, Liebmann P, Zapotoczky HG. 1998a. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord*, 48 (2-3):115-124.
- Mück H, Löllgen D, Mück-Weymann M Herzratenvariabilität <http://www.hrv24.de/index.htm>.
- Murray CJL, Lopez AD. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 349 (9064):1498-1504.
- Nahas Z, Burns C, Foust MJ, Short B, Herbsman T, George MS. 2006. Vagus nerve stimulation (VNS) for depression: what do we know now and what should be done next? *Curr Psychiatry Rep*, 2006 Dec;8 (6):445-51.
- Nemeroff CB, Mayberg HS, Kahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. 2006. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31 (7):1345-1355.
- Neuman A, Gunnbjörnsdóttir M, Tunsäter A, Nystrom L, Franklin KA, Norrman E, Janson C. 2006. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: A prospective population study. *Respir Med*, 100 (10):1843-1849.
- Nieuwenhuys R. 2012. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*, 195:123-163.
- Nilvebrant L, Nordin C. 1991. Affinity of nortriptyline and its E-10-hydroxy metabolite for muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*, 68 (1):64-67.
- Normann C, Schmitz D, Fürmaier A. 2007. Long-term plasticity of visually evoked potentials in human is altered in major depression. *Biol Psychiatry*, 62:373-380.
- Novak V, Saul JP, Eckberg DL. 1997. Task Force report on heart rate variability. *Circulation*, 96 (3):1056-1057.
- O'Connor MF, Allen JJ, Kaszniak AW. 2002. Autonomic and emotion regulation in bereavement and depression. *J Psychosom Res*, 52 (4):183-185.
- Ormel J, Vonkorff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemen BG, Üstün TB. 1999. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med*, 29:847-853.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. 2006. Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches. *Biol Psychiatry*, 63 (7):699-704.
- Patten SB. 2009. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry*, 9:19.
- Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH. 2008. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: Longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry*, 30:407-413.
- Peltola M, Tulppo M, Kiviniemi A, Hautala A, Seppänen T, Barthel P, Bauer A, Schmidt G, Huikuri H, Mäkilä T. 2008. Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction. *Ann Med*, 40 (5):376-382.
- Penninx B, Beekman AF, Honig A. 2001. Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Arch of Gen Psychiatry*, 58 (3):221-227.
- Perris C. 1966. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 194:9-14.
- Peupelmann J, Boettger MK, Ruhland C, Berger S, Ramachandriaiah CT, Yeragani VK, Bär KJ. 2009a. Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophr Res*, 112 (1-3):153-157.
- Peupelmann J, Quick C, Berger S, Hocke M, Tancer ME, Yeragani VK, Bär KJ. 2009b. Linear and non-linear measures indicate gastric dysmotility in patients suffering from acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (7):1236-1240.
- Pincus S, Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S, Godschalk M, Veldhuis J. 1996. Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 (24):14100-14105.
- Pincus SM. 1991. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 (6):2297-2301.

- Pincus SM. 2000. Irregularity and asynchrony in biologic network signals. In: Michael L. Johnson LB, Hrsg. *Methods in Enzymology*. Academic Press, 149-182.
- Pincus SM. 2001. Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health. *Ann N Y Acad Sci*, 954 (1):245-267.
- Pincus SM. 2003. Quantitative assessment strategies and issues for mood and other psychiatric serial study data. *Bipolar Disord*, 5 (4):287-294.
- Pincus SM. 2006. Approximate entropy as a measure of irregularity for psychiatric serial metrics. *Bipolar Disord*, 8 (5p1):430-440.
- Pincus SM, Goldberger AL. 1994. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, 266 (4):H1643-H1656.
- Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Bedetti G, Fontana F, Costa GM. 2010. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors. *Atherosclerosis*, 212 (1):292-298.
- Porges SW. 2007. The Polyvagal Perspective. *Biol Psychology*, 74 (2):116-143.
- Porges SW. 2011. *The Polyvagal Theory: Neurophysiological Foundations of Emotions, Attachment, Communication, and Self-regulation (Norton Series on Interpersonal Neurobiology)*. W. W. Norton & Company.
- Putman-Casdorph H, McCrone S. 2009. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety and depression: State of science. *Heart Lung*, 38:34-47.
- Quagliotto E, Neckel H, Riveiro DF, Casali KR, Mostarda C, Irigoyen MC, Dall'ago P, Rasia-Filho AA. 2008. Histamine in the posterodorsal medial amygdala modulates cardiovascular reflex responses in awake rats. *Neuroscience*, 157 (4):709-719.
- Quick C, Kliem A, Berger S, Hocke M, Tancer M, Juckel G, Yeragani VK, Bär KJ. 2010a. Gastric dysmotility in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (1):92-97.
- Rabe KF, Anzeto A. 2007. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Gold executive summary. *Am J Resp Crit Care Med*, 176 (6):532-555.
- Rachow T. 2011. Untersuchungen zum Einfluß der akuten schizophrenen Psychose auf die Atemregulation. Friedrich Schiller Universität Jena, Dissertation.
- Rechlin T. 1994. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol*, 14 (6):392-395.
- Rechlin T, Weis M, Claus D. 1994a. Heart Rate Variability in Depressed Patients and Differential Effects of Paroxetine and Amitriptyline on Cardiovascular Autonomic Functions. *Pharmacopsychiatry*, 27 (03):124-128.
- Rechlin T, Weis M, Spitzer A, Kaschka WP. 1994b. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Disord*, 32 (4):271-275.
- Richman JS, Moorman JR. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278 (6):H2039-H2049.
- Richter DW. 2007. Atemregulation. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G, Hrsg. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie Heidelberg*: Springer, 767-781.
- Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. 2010. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry*, 11 (2 Pt 2):165-180.
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Jr., Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. 1998a. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*, 279 (4):287-291.
- Rosenkranz M, Busse W, Johnstone T, Swenson C, Crisafi G, Jackson M, Bosch J, Sheridan J, Davidson R. 2005. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102 (37):13319-13324.
- Rottenberg J. 2007. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol*, 74 (2):200-211.
- Rottenberg J, Wilhelm FH, Gross JJ, Gotlib IH. 2002. Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 71 (1-3):265-272.
- Rottenberg J, Chambers AS, Allen JJB, Manber R. 2007a. Cardiac vagal control in the severity and course of depression: The importance of symptomatic heterogeneity. *J Affect Disord*, 103 (1-3):173-179.

- Rottenberg J, Clift A, Bolden S, Salomon K. 2007b. RSA fluctuation in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 44 (3):450-458.
- Rudisch B, Nemeroff CB. 2003. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*, 54:227-240.
- Ruhland C, Koschke M, Greiner W, Peupelmann J, Pietsch U, Hocke M, Yeragani VK, Bär KJ. 2008. Gastric dysmotility in patients with major depression. *Journal of affective disorders*, 110 (1):185-190.
- Rush AJ, Linden M, Zobel A. 2002. [Vagus nerve stimulation. A potential therapy for chronic/recurrent depression?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70 (6):297-302.
- Ruß A, Stuckrad-Barre S, Clasing D. 2009. *Arzneimittelpocket 2010*. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF. 2005. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med*, 35 (4):529-538.
- Salomon K. 2005. Respiratory sinus arrhythmia during stress predicts resting respiratory sinus arrhythmia 3 years later in a pediatric sample. *Health Psychol*, 24 (1):68-76.
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. 2004. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (7):705-713.
- Sardinha A, Freire R, Zin W, Nardi A. 2009. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications. *J Bras Pneumol*, 35 (7):698-708.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2005. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schulz S, Koschke M, Bär KJ, Voss A. 2010a. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiological measurement*, 31 (3):303-321.
- Scott KM, von Korff M, Alonso J, Angermeyer M. 2008. Age patterns in the prevalence of DMS-IV depressive/anxiety disorders with and without physical co-morbidity. *Psychol Med*, 38 (11):1659-1669.
- Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. 2004. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22 (1):409-418.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analysis and implications. *Biol Psychiatry*, 64 (6):527-532.
- Sher L, Mann JJ, Traskman-Bendz L, Winchel R, Huang YY, Fertuck E, Stanley BH. 2006. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord*, 90 (1):83-89.
- Silbernagl S, Despopoulos A. 2012. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart, Germany: Thieme Verlag.
- Speckmann EJ. 2008. *Physiologie: mit 92 Tabellen*. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Stathis P, Panourias IG, Themistocleous MS, Sakas DE. 2007. Connections of the basal ganglia with the limbic system: implications for neuromodulation therapies of anxiety and affective disorders. *Acta neurochirurgica Supplement*, 97 (Pt 2):575-586.
- Sullivan PF, Prescott CA, Kendler KS. 2002. The subtypes of major depression in a twin registry. *J Affect Disord*, 68 (2-3):273-284.
- Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, Seidel H, Eckberg DL. 2001. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280 (6):H2804-2814.
- Thayer J, Lane R. 2007. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychology*, 74 (2):224-242.
- Thayer J, Lane R. 2009. Claude Bernard and the heart- brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*, 33 (2):81-88.
- Thayer JF, Lane RD. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, 61 (3):201-216.
- Thayer JF, Sollers JJ, Labiner DM, Weinand M, Herring AM, Lane RD, Ahern GL. 2009. Age-related differences in prefrontal control of heart rate in humans: A pharmacological blockade study. *Int J Psychophysiol*, 72 (1):81-88.

- Thompson WL, Sullivan SP. 2006. Pulmonary disease. In: Blumenfield M, Strain JJ, Hrsg. Psychosomatic Medicine. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 193-211.
- Tiemeier H. 2003. Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol*, 18 (8):745-750.
- Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM. 2004. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (4):369-376.
- Tölle R, Windgassen K. 2009. Psychiatrie: einschliesslich Psychotherapie. Heidelberg: Springer.
- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka M, Adamik P, Turianikova Z, Kerna V, Javorka K, Calkovska A. 2009. Respiratory sinus arrhythmia is reduced in adolescent major depressive disorder. *Eur J Med Res*, 14 Suppl 4:280-283.
- Trepel M. 2008. Vegetatives Nervensystem. In: Trepel M, Hrsg. Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer, 317-339.
- Tu Y, Gunnell D, Gilthorpe M. 2008. Simpson's Paradox, Lord's Paradox, and Suppression Effects are the same phenomenon-the reversal paradox. *Emerg Themes Epidemiol*, 5:2.
- Tulen JH, Bruijn JA, de Man KJ, van der Velden E, Pepplinkhuizen L. 1996. Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: an exploratory study. *J Affect Disord*, 40 (1-2):61-71.
- Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, Gangadhar BN. 2007. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord*, 100 (1-3):137-141.
- Üstün TB, Sartorius N. 1995. Mental illness in general health care : an international study. Chichester; New York: Published on behalf of the World Health Organization [by] Wiley.
- Valenza G, Nardelli M, Bertschy G, Lanata A, Scilingo E. 2014. Mood states modulate complexity in heartbeat dynamics: a multiscale entropy analysis. *EPL*, 107 (1).
- Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. 2007. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatric Psychiatry*, 22 (7):613-626.
- Van Duinen M, Niccolai V, Griez E. 2010. Challenging anxiety: a focus on the specificity of respiratory symptoms. *Curr Top Behav Neurosci*, 2:229-250.
- Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. 2009. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosom Med*, 71:187-195.
- van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Ijzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. 2002. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*, 57:412-416.
- Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoelinga GBA, van Geijn HP. 1993. Heart Rate Variability. *Ann Intern Med*, 118 (6):436-447.
- van Zyl L, Hasegawa T, Nagata K. 2008. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med*, 2:12.
- Vigo DE, Nicola Siri L, Ladrón de Guevara MS, Martínez-Martínez JA, Fahrer RD, Cardinali DP, Masoli O, Guinjoan SM. 2004. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients 60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 93 (6):756-760.
- Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, de Jonge P, Penninx BW. 2010. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*, 125 (1-3):241-248.
- Volkers AC, Tulen JH, van den Broek WW, Bruyn JA, Passchier J, Pepplinkhuizen L. 2004. Effects of imipramine, Fluvoxamine and depressive mood on autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*, 37 (1):18-25.
- Vorderholzer U, Hohagen F. 2010. Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2009/2010. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Voss A, Baier V, Schulz S, Bär KJ. 2006. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Bipol Disord*, 8 (5 Pt 1):441-452.
- Voss A, Schulz S, Koschke M, Bär KJ. 2008. Linear and nonlinear analysis of autonomic regulation in depressed patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008:2653-2656.

- Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. 2009. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math, Phys Eng Sci*, 367 (1887):277-296.
- Voss A, Boettger MK, Schulz S, Gross K, Bär KJ. 2011. Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (4):1131-1138.
- Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saparin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31 (3):419-433.
- Wehrli W, Both R. 2003. *Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen*. München [u.a.: Urban & Fischer.
- Weyerer S, Bickel H. 2006. *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter*. W. Kohlhammer Verlag.
- WHO. 2008. *The Global Burden of Disease: 2004 Update Schweiz*: WHO Press.
- Winkler D, Pjrek E, Kasper S. 2005. Anger attacks in depression-evidence for a male depressive syndrome. *Psychother Psychosom*, 74 (5):303-307.
- Wittchen HU, Jacobi F, Klose M, Ryl L. 2010. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Depressive Erkrankungen*. Statistisches Bundesamt
- Xie HB, He WX, Liu H. 2008. Measuring time series regularity using nonlinear similarity-based sample entropy. *Physics Letters A*, 372 (48):7140-7146.
- Xu LS, Wang KQ, Wang L. 2005. Gaussian kernel approximative entropy algorithm for analyzing irregularity of time series. *Proceedings of the 4th INternational Conference of Machien Learning and Cybernetics*, 9:5605-5608.
- Yang A, Tsai S. 2013. Is mental illness complex? From behavior to brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45:253-257.
- Yaroslavsky I, Bylsma L, Rottenberg J, Kovacs M. 2013. Combinations of resting RSA and RSA reactivity impact maladaptive mood repair and depression symptoms. *Biol Psychol*, 94 (2):272-281.
- Yeragani VK, Rao R. 2003. Effect of nortriptyline and paroxetine on measures of chaos of heart rate time series in patients with panic disorder. *J Psychosom Res*, 55 (6):507-513.
- Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. 2000. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res*, 93 (3):225-235.
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, Sherwood P. 1991. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Research*, 37 (1):35-46.
- Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. 2004. Coronary artery disease and depression. *EHJ*, 25 (1):3-9.
- Ziegler G, Dahnke R, Yeragani VK, Bär KJ. 2009. The relation of ventromedial prefrontal cortex activity and heart rate fluctuations at rest. *Eur J Neurosci*, 30 (11):2205-2210.
- Ziemssen T, Süss M, Reichmann H. 2002. The investigation of the cardiovascular part of the autonomic Nervous System-an introduction. *Das Neurophysiologie-Labor*, 24/2:57-77.
- Zietemann V, Zietemann P, Weitkunat R. 2007. Depressionshäufigkeit in Abhängigkeit von verschiedenen Erkrankungen bei geriatrischen Patienten. *Nervenarzt*, 78:657-664.

## 8 Anhang

### Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Die Einteilung der affektiven Störungen nach der IDC-10. ....	7
Abb. 1.2	Modell zur Ätiopathogenese der Depression (Möller et al. 2011) .....	11
Abb. 1.3	Ausschnitt aus dem Diagnosealgorithmus depressiver Erkrankungen nach IDC-10 (Härter 2010). ....	16
Abb. 1.4	Reziproke Kommunikation zwischen Gehirn und Körperperipherie über efferente autonome Endstrecken und afferente Neurone (Haensch und Jost 2009) .....	24
Abb. 1.5	Autonomer spinaler Reflexkreis zwischen supraspinalen Zentren und des peripheren autonomen Systems (Jänig 2006, Haensch und Jost 2009). ....	25
Abb. 1.6	Pressorezeptorreflex (Burnstock 1992, Schmidt et al. 2005). ....	31
Abb. 1.7	Schematische Übersicht der mit der Atemregulation assoziierten Kerngruppen auf der Ebene des Hirnstammes (Rachow 2011). ....	36
Abb. 3.1	Untersuchung der HRV (Rachow 2011). ....	50
Abb. 4.1	Vergleich der Herzfrequenz zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (* $p < 0.05$ ). ....	58
Abb. 4.2	Vergleich des natürlichen Logarithmus des hohen Frequenzbandes (lnHF) der HRV zwischen depressiven Patienten und Kontrolle. ....	59
Abb. 4.3	Vergleich des natürlichen Logarithmus des niedrigen Frequenzbandes (lnLF) der HRV des Kontroll- und Patientenkollektivs. ....	59
Abb. 4.4	Vergleich der natürlich logarithmierten LF/HF-Ratio der Patienten und Kontrollen (* $p < 0.01$ ). ....	60
Abb. 4.5	Vergleich des natürlichen Logarithmus der RMSSD der depressiven Patienten und den Kontrollen. ....	60
Abb. 4.6	Vergleich der natürlich logarithmierten Standardabweichung aller RR-Intervalle zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. ....	61
Abb. 4.7	Vergleich des natürlich logarithmierten Variationskoeffizienten der Patienten und Kontrollen. ....	61
Abb. 4.8	Vergleich der Atemfrequenzen zwischen den Patienten und den Kontrollen. ....	62
Abb. 4.9	Vergleich der Inspirationszeiten zwischen der Kontroll- und Patientengruppe. ....	62
Abb. 4.10	Vergleich der Expirationszeiten der Patienten- und Kontrollgruppe. ....	63
Abb. 4.11	Vergleich der Inspirations-/Expirations-Ratio (I:E-Ratio) zwischen den Patienten und gesunden Probanden. ....	63
Abb. 4.12	Vergleich der natürlich logarithmierten RSA von den Patienten und den Kontrollen (* $p < 0.05$ ). ....	64
Abb. 4.13	Transferkurven der respiratorischen Sinusarrhythmie der Patienten (grau) im Vergleich zu den gemessenen Kontrollen (schwarz) .....	64
Abb. 4.14	Vergleich des natürlichen Logarithmus der approximativen Entropie der RR- Intervalle zwischen den Patienten und Kontrollen (* $p < 0.01$ ). ....	65
Abb. 4.15	Vergleich des natürlichen Logarithmus der ApEn der Atmung von Kontrollen und Patienten. ....	65
Abb. 4.16	Vergleich der natürlich logarithmierten crossApEn der Kontroll- und Patientengruppe. ....	66

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1 Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode nach ICD-10.....	15
Tab. 1.2 Auflistung der derzeit bedeutendsten Substanzgruppen, ihrer Vertreter und häufige Nebenwirkungen (Ruß et al. 2009, Härter und Schneider 2012). ....	18
Tab. 1.3 Zusammenfassung wichtiger Aktivierungen des Sympathikus und Parasympathikus am Herz und an der Lunge. ....	22
Tab. 3.1 Zusammenfassung der deskriptiven und klinischen Parameter.....	42
Tab. 3.2 Die für die Studie verwendeten Parameter.....	48
Tab. 3.3 Die verschiedenen Frequenzbänder. ....	51



## Erhebungsmaterialien

### *Autonomic Nervous Symptome Score (ANS- Score)*

Leiden Sie unter folgenden Erkrankungen:

Magengeschwür	Ja	Nein	
Gastritis	Ja	Nein	
Bauchschmerzen vor oder nach dem Essen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Völlegefühl	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Sodbrennen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Übelkeit	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Erbrechen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Mundtrockenheit	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Appetitlosigkeit	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Gallensteine	Ja	Nein	
Verstopfung	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Durchfälle	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Bauchkrämpfe	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Herzrhythmusstörungen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Herzrasen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Starkes Schwitzen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Rückenschmerzen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Muskelschmerzen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Kopfschmerzen	Ja	leicht – mittel – schwer	Nein
Hatten Sie schon einmal einen Herzinfarkt?	Ja	Nein	
Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall?	Ja	Nein	

Andere Erkrankungen/ Medikamente:

### ***Beck Depression Inventory (BDI)***

Klinik für Psychiatrie der Friedrich Schiller Universität Jena  
Arbeitsgruppe DEP2002

Versuchspersonennr.: \_\_\_\_\_  
Testnr.: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

### **BDI**

Beck Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

#### **A**

- 0** Ich bin nicht traurig.
- 1** Ich bin traurig.
- 2** Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3** Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

#### **B**

- 0** Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1** Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2** Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3** Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

#### **C**

- 0** Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1** Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2** Wenn ich mein Leben überblicke, sehe ich bloss eine Menge Fehlschläge.
- 3** Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

#### **D**

- 0** Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1** Ich kann die Dinge *nicht* mehr so genießen wie früher.
- 2** Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3** Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

#### **E**

- 0** Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1** Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2** Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3** Ich habe immer Schuldgefühle.

#### **F**

- 0** Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1** Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2** Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3** Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

#### **G**

- 0** Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1** Ich bin von mir enttäuscht.
- 2** Ich finde mich fürchterlich.
- 3** Ich hasse mich.

#### **H**

- 0** Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1** Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2** Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3** Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

#### **I**

- 0** Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1** Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2** Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3** Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

#### **J**

- 0** Ich weine nicht öfter als früher.
- 1** Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2** Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3** Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

## Anhang

### K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

### L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

### M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

### N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

### O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

### P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

### Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

### R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

### S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

☐ Ja ☐ Nein

### T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

### U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

**SUMME:** \_\_\_\_\_

**Hamilton Depression Scale (HAMD)**

Name: .....	Datum: .....
HAMD -21 (Hamilton Depression Scale)	
Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit)	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Nur auf Befragung geäußert	<input type="checkbox"/> 1
Vom Patienten spontan geäußert	<input type="checkbox"/> 2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	<input type="checkbox"/> 3
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus.	<input type="checkbox"/> 4
2. Schuldgefühle	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	<input type="checkbox"/> 2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet. Versündigungswahn	<input type="checkbox"/> 3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen	<input type="checkbox"/> 4
3. Suizid	
Keiner	<input type="checkbox"/> 0
Lebensüberdruß	<input type="checkbox"/> 1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod	<input type="checkbox"/> 2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	<input type="checkbox"/> 3
Suizidversuche (jeder ernsthafte Versuch = 4)	<input type="checkbox"/> 4
4. Einschlafstörungen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)	<input type="checkbox"/> 1
Regelmäßige Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/> 2
5. Durchschlafstörungen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	<input type="checkbox"/> 1
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)	<input type="checkbox"/> 2
6. Schlafstörungen am Morgen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	<input type="checkbox"/> 1
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	<input type="checkbox"/> 2

7. Arbeit oder sonstige Tätigkeiten	
Keine Beeinträchtigung	<input type="checkbox"/> 0
Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlte sich entsprechend.	<input type="checkbox"/> 1
Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussänderungen erkennen.	<input type="checkbox"/> 2
Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.	<input type="checkbox"/> 3
Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.	<input type="checkbox"/> 4
8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)	
Sprache und Denken normal	<input type="checkbox"/> 0
Geringe Verlangsamung bei der Exploration	<input type="checkbox"/> 1
Deutliche Verlangsamung bei der Exploration	<input type="checkbox"/> 2
Exploration schwierig	<input type="checkbox"/> 3
Ausgeprägter Stupor	<input type="checkbox"/> 4
9. Erregung	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Zappeligkeit	<input type="checkbox"/> 1
Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	<input type="checkbox"/> 2
Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können	<input type="checkbox"/> 3
Händeringen, Nägelbeissen, Haareräufen, Lippenbeissen usw.	<input type="checkbox"/> 4
10. Angst (psychisch)	
Keine Schwierigkeit	<input type="checkbox"/> 0
Subjektive Spannung und Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 1
Sorgt sich um Nichtigkeiten	<input type="checkbox"/> 2
Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert	<input type="checkbox"/> 3
Ängste werden spontan vorgebracht	<input type="checkbox"/> 4

Nicht durchgeführt <input type="checkbox"/>	Patienten-Initialen .....	Datum: .....
<b>HAMD -21 (Hamilton Depression Scale) (Fortsetzung)</b>		
Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!		

<b>11. Angst (somatisch)</b>	
Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen), Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerz), Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) Pollakisurie, Schwitzen)	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Geringe	<input type="checkbox"/> 1
Mäßige	<input type="checkbox"/> 2
Starke	<input type="checkbox"/> 3
Extreme (Patient ist handlungsunfähig)	<input type="checkbox"/> 4
<b>12. Körperliche Symptome: gastrointestinale</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspriech, Schweregefühl im Abdomen	<input type="checkbox"/> 1
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	<input type="checkbox"/> 2
<b>13. Körperliche Symptome: allgemeine</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.	<input type="checkbox"/> 1
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen.	<input type="checkbox"/> 2
<b>14. Genitalsymptome wie etwa Libido-verlust, Menstruationsstörungen</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Geringe	<input type="checkbox"/> 1
Starke	<input type="checkbox"/> 2
<b>15. Hypochondrie</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	<input type="checkbox"/> 1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um eigene Gesundheit	<input type="checkbox"/> 2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	<input type="checkbox"/> 3
Hypochondrische Wahnvorstellungen	<input type="checkbox"/> 4
<b>16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)</b>	
<b>a. Aus Anamnese</b>	
Kein Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/> 0
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	<input type="checkbox"/> 1
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	<input type="checkbox"/> 2

<b>b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</b>	
Weniger als 0,5 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 0
Mehr als 0,5 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 1
Mehr als 1 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 2
<b>17. Krankheitseinsicht</b>	
Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	<input type="checkbox"/> 0
Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	<input type="checkbox"/> 1
Leugnet Krankheit ab	<input type="checkbox"/> 2
<b>18. Tagesschwankungen</b>	
a: Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten ist 0 (= keine Tagesschwankungen) anzugeben.	
Keine Tagesschwankungen	<input type="checkbox"/> 0
Symptome schlimmer am Morgen	<input type="checkbox"/> 1
Symptome schlimmer am Abend	<input type="checkbox"/> 2
b. wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (= keine) an.	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Stark	<input type="checkbox"/> 2
<b>19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Mäßig	<input type="checkbox"/> 2
Stark	<input type="checkbox"/> 3
Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	<input type="checkbox"/> 4
<b>20. Paranoide Symptome</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Mißtrauisch	<input type="checkbox"/> 1
Beziehungsideen	<input type="checkbox"/> 2
Beziehungs- und Verfolgungswahn	<input type="checkbox"/> 3
<b>21. Zwangssymptome</b>	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Stark	<input type="checkbox"/> 2
<b>Gesamt-Score</b>	

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär herzlichst bedanken. Er legte nicht nur den Grundstein meiner Arbeit mit der Vergabe des Themas, sondern begleitete mich trotz der örtlichen Distanz mit viel Geduld und engagierter, motivierender Betreuung bis zur Fertigstellung meiner Dissertation.

Ein Dankeschön geht weiterhin an die Arbeitsgruppe „Pain & Autonomics-Integrative Research (PAIR)“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär. Besonders an die Hilfsbereitschaft von Dr. med. Sandy Berger und Dipl.-Ing. Daniela Eisenträger. Sie haben die problemlose Datenerhebung und die statistische Auswertung ermöglicht und stets ein offenes Ohr gehabt.

Meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden möchte für die ausgesprochene emotionale Unterstützung danken.

Abschließen möchte ich mich mit einem großen DANKE an alle Studienteilnehmer richten. Trotz belastender, kraftraubender Situationen, des Klinikaufenthaltes, der langen Anfahrtswege oder einer manchmal unmenschlichen Messzeit, haben sie die Zeit und den Willen aufgebracht diese Studie zu ermöglichen.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hamburg,

Anna Kliem